

**Reaktionen von 4-Pyronen
mit Carbanionen**

Claus Herdeis

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Reaktionen von 4-Pyronen mit Carbanionen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München



vorgelegt von
Claus Herdeis
aus München

München 1975



1. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-D. Stachel

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Jan. 1976

Die vorliegende Arbeit ist eine Darstellung der Entwicklung der
deutschen Literatur von der Renaissance bis zur Gegenwart.
und ist in drei Teile gegliedert.

Der erste Teil behandelt die Renaissance.

Der zweite Teil behandelt die Barockzeit und die Aufklärung.
Der dritte Teil behandelt die Romantik und die Gegenwart.

Meinen Eltern gewidmet

Die vorliegende Arbeit ist eine Darstellung der Entwicklung der
deutschen Literatur von der Renaissance bis zur Gegenwart.
und ist in drei Teile gegliedert.

Die vorliegende Arbeit ist eine Darstellung der Entwicklung der
deutschen Literatur von der Renaissance bis zur Gegenwart.
und ist in drei Teile gegliedert.

Diese Arbeit entstand am Institut für Pharmazie und Lebensmittel-
chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung
und unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. F. Eiden.

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung dieser Arbeit
spreche ich Herrn Professor Dr. F. Eiden meinen herzlichen Dank aus.

Für ihre Mitarbeit danke ich Fräulein B. Meier, Frau G. Schierlinger
und Frau I. Stekker.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. J. Sonnenbichler,
Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried bei München, sehr
herzlich für die Aufnahme der ^{13}C -Kernresonanzspektren bedanken.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Theoretischer Teil

1.	Reaktionen von Chromon mit Carbanionen	1
1.1.	Problemstellung	1
1.2.	Überprüfung der Reaktion von Chromon mit N,N-Dimethylbarbitursäure	3
1.2.1.	Isolierung der 5-(2-Salicyloyl-1-vinyl)1,3- dimethylbarbitursäure	3
1.2.2.	Hydrierung der in 1.2.1. dargestellten Ver- bindungen	9
1.2.3.	Isolierung der 5- 3-(2-Salicyloyl-1-vinyl) chromanonyl-2 1,3-dimethylbarbitursäure	11
1.2.4.	Reaktion der in 1.2.2. dargestellten Verbin- dungen zu einem 3-substituierten Chromonderivat .	18
1.3.	Reaktion des Chromons mit Acetophenon	21
2.	Umsetzung von 3-Dialkylamino-methylchromon mit CH-aciden Verbindungen	24
2.1.	Umsetzung des Salzes der Mannichbase des Aceto- phenons mit CH-aciden Verbindungen	32
2.2.	Aminomethylierung von 2,6-Dimethylpyron	35
2.2.1.	Hydrierung der in 2.2. dargestellten Verbindung .	38

3.	Reaktion von 4-Pyron mit Carbanionen	41
3.1.	Umsetzung von 4-Pyron mit Acetophenon	42
3.2.	Umsetzung von 4-Pyron mit Malodinitril	44
4.	Mannich-Reaktion von 4-Pyron	47
4.1.	Darstellung von Base und quartärem Salz des 3,5-Bis(dimethylamino-methyl)4-pyrone	52
4.2.	Darstellung des 3(N-Piperidinomethyl)-4-pyron- hydrochlorids	53
4.3.	Umsetzung des 3,5-Bis(dimethylamino-methyl) 4-pyrone mit 5-Äthyl-N,N-dimethylbarbitursäure ..	55
5.	Reaktionen von CH-aciden Verbindungen mit vinylogenen Säureamiden	57
5.1.	Allgemeine Betrachtungen	57
5.2.	Literatur	58
5.3.	Reaktionen mit Carbanionen	60
5.4.	Umsetzungen mit der in 5.3. dargestellten Ver- bindung	67
5.5.	Umsetzung von 1-Dimethylamino-2-buten-3-on mit Malodinitril	75
6.	Mannich-Reaktionen von vinylogenen Säureamiden	84
7.	Reaktionen des 1,5-Bis-(dimethylamino)-1,4- pentadien-3-on	88
	Zusammenfassung	90

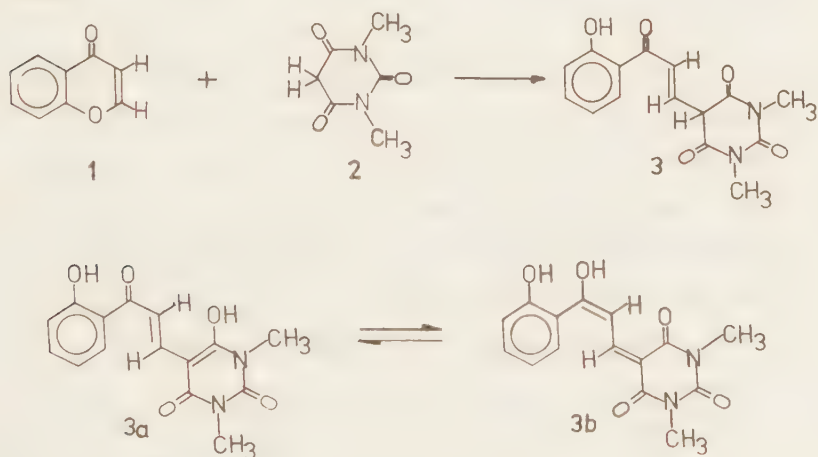
T h e o r e t i s c h e r

T e i l

1. Reaktionen von Chromon mit Carbanionen.

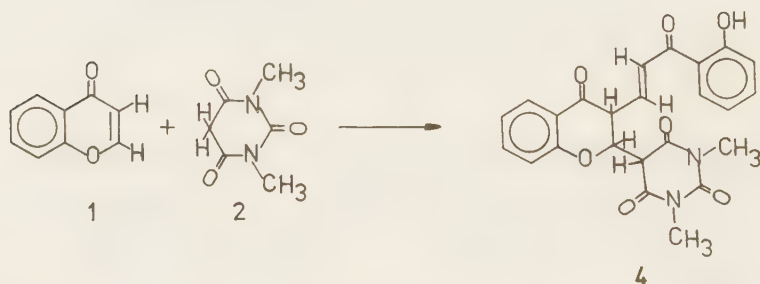
1.1. H. Fenner ¹⁾ sowie W. Schikorr ²⁾ beschäftigten sich mit der Chromonringöffnung durch das N,N-Dimethylbarbitursäureanion. Sie zeigten, daß Chromon in Pyridin/Triäthylamin mit N,N-Dimethylbarbitursäure reagiert, interpretierten jedoch das Reaktionsprodukt in unterschiedlicher Weise.

Nach Fenner reagiert ein Äquivalent Chromon mit einem Äquivalent Barbitursäure; Elementaranalysen, IR-, sowie NMR-Spektren des Reaktionsprodukts sollen zur Strukturformel des Enons 3 passen.

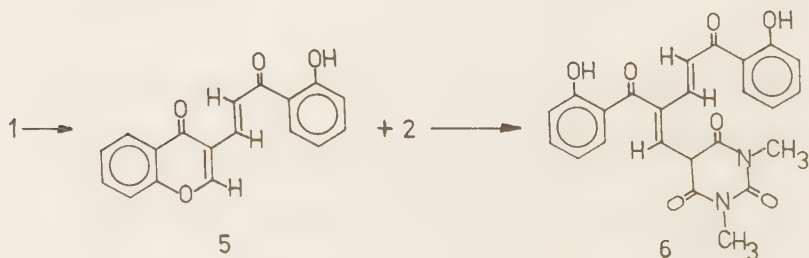


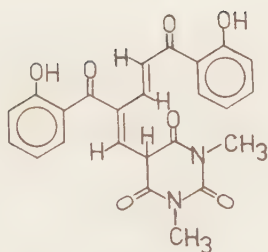
Den Angaben Fenners zufolge besteht die Verbindung aus gelb-orangefarbenen Nadeln und schmilzt bei 168° C. Im Gegensatz dazu beschreibt Schikorr bei gleichen Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen das Reaktionsprodukt als eine farblose

Substanz, die nach dem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel (Äthylacetat) ebenfalls einen Schmelzpunkt von 168°C zeigt. Schikorr zufolge stimmen Kernresonanzspektrum und Elementaranalysen mit Formel 4 überein.

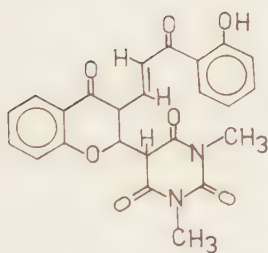


Hier ist anzunehmen, daß das Chromon unter den basischen Reaktionsbedingungen zuerst - wie von Schönberg beschrieben ³⁾ - das Hydroxybenzoyl-vinyl-chromon 5 bildet und dann der nucleophile Angriff des Barbitursäure-Anions in 2-Stellung des Chromon-rings unter Bildung von 6 erfolgt. Durch anschließende Addition der OH-Gruppe kann das Chromanoderivat 4 oder 7 entstehen. Schikorr hat sich für Formel 4 - des NMR-Spektrums wegen - entschieden.

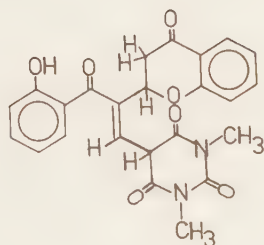




6



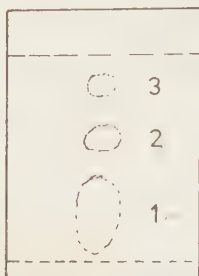
4



7

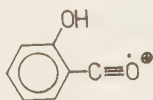
1.2. Zur Überprüfung der widersprüchlichen Angaben der beiden Autoren untersuchte ich erneut diese Reaktion. Die Umsetzungsbedingungen wurden dabei nicht verändert.

1.2.1. Nach Aufarbeiten des Reaktionsansatzes (siehe praktischer Teil) blieb ein rotes Produkt zurück, das der DC zufolge aus drei Substanzen bestand.



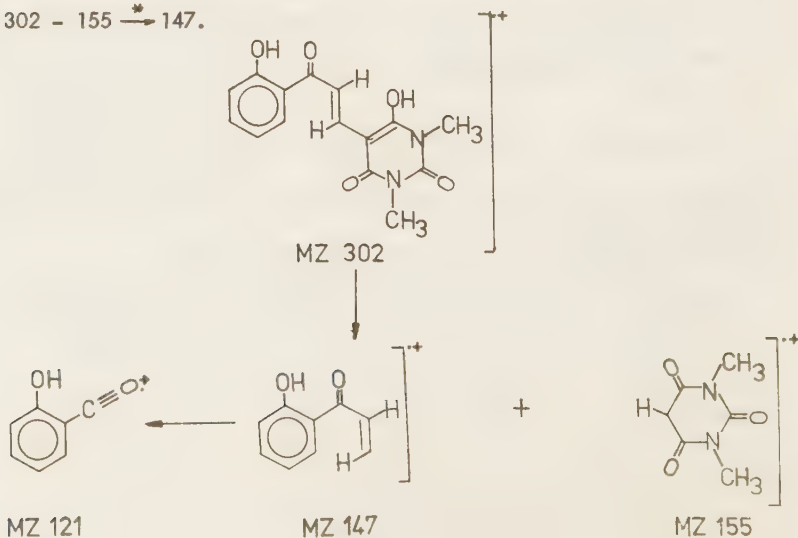
Fleck 1 ist gelb, die beiden anderen Flecken sind farblos. Fleck 1 und 3 ließen sich mit Eisenchloridlösung anfärben, Fleck 2 wurde durch Vergleich als Dimethylbarbitursäure identifiziert. Das gut getrocknete rote Substanzgemisch ließ sich mit Äthylacetat umkristallisieren, wobei eine orangefarbene, kristalline Verbindung entstand, die dem DC nach rein war und die gleiche Laufhöhe wie Fleck 1 zeigte. Im Gegensatz zu den Angaben Fenners fand ich einen Schmelzpunkt von 149°C .

Das Massenspektrum zeigt neben einem Moleküllionen-Peak von $\frac{m}{e} = 302$, einen Basispeak mit der Massenzahl 121, der zu einem o-Hydroxyphenylketon-Fragment paßt.



MZ 121

Das Übergangssignal bei $\frac{m}{e} = 71,5$ spricht für den Zerfall $302 - 155 \xrightarrow{*} 147$.



Das IR-Spektrum der Verbindung zeigt bei 3450 cm^{-1} eine breite, relativ schwache OH-Bande, die als Hinweis auf eine starke H-Brückenbindung mit der orthoständigen Carbonylgruppe (1680 cm^{-1}) anzusehen ist ⁴⁾. Eine Carbonylbande erscheint bei 1640 cm^{-1} , die der CO-Schwingung eines tertiären Sechsrings-Lactams zugeordnet werden kann ⁵⁾.

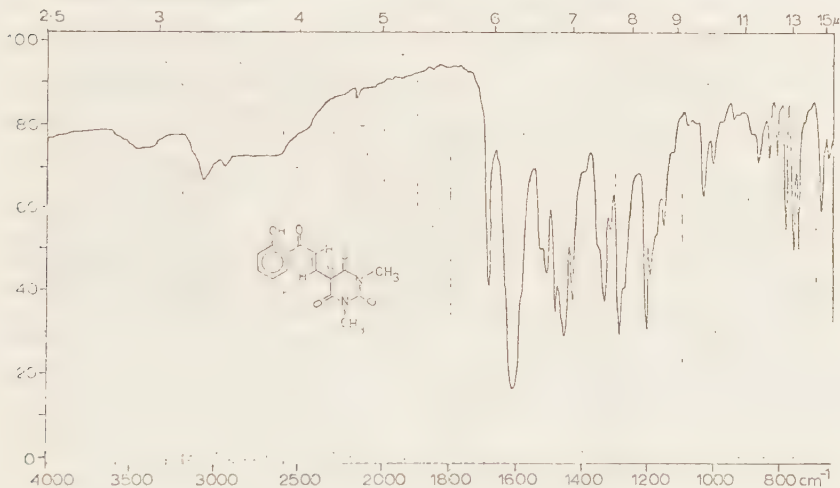


Abb. 1: IR-Spektrum von 3 (in KBr)

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (in d_6 -DMSO) werden die N-Methylgruppen durch zwei Signale bei 3,2 und 3,3 ppm wiedergegeben. Dies spricht für eine Enolisierung des Barbitursäurerestes. Die Signale für die aromatischen Protonen liegen zwischen 6,8 und 8,5 ppm. In diesem Bereich lassen sich außerdem zwei Multipletts für die beiden Vinylprotonen erkennen. Ein Signal bei 10,3 ppm ist dem Phenolproton zuzuordnen. Das UV-Spektrum von 3 (in Methanol)

mit einem Maximum bei 420 nm ($\log \epsilon = 4,28$) paßt zu dem nach 3a,b formulierten konjugierten System.

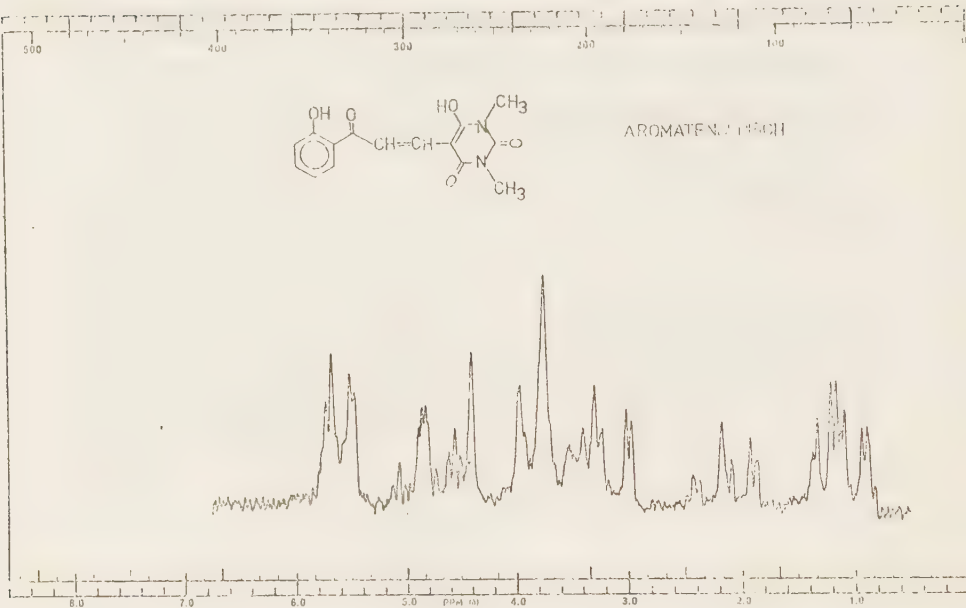
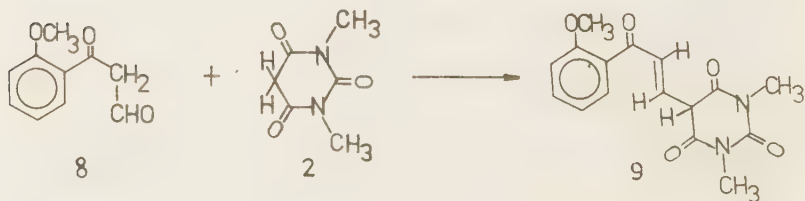


Abb. 2: ^1H -NMR-Spektrum von 3 (in d_7 -DMF)

Zum Vergleich und zur besseren Interpretation der Spektren wurde das Methoxyderivat 9 aus ω -Formyl-o-methoxy-acetophenon und N,N-Dimethylbarbitursäure synthetisiert.



Im ^1H -NMR-Spektrum (in d_6 -DMSO) liegen die Signale der olefinischen Protonen wiederum im aromatischen Bereich, aber sie lassen sich leichter lokalisieren. Das Signal des β -Protons liegt bei $\delta = 8,15$ ppm, das des α -Protons bei $\delta = 7,45$ ppm ($J = 14$ Hz). Die Kopplungskonstante deutet auf *trans*-Stellung der beiden olefinischen Protonen hin. Das Methoxyl-Gruppenn-Signal liegt bei $\delta = 3,9$ ppm, während die 6 Protonen der N-Methylgruppen als Singulett bei $\delta = 3,2$ ppm erscheinen. Ein OH-Peak tritt bei $\delta = 9$ ppm auf und verschwindet bei D_2O Zugabe; das spricht für eine nach 3b formulierbare Enolisierung.

Da keine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der phenolischen OH-Gruppe und der Carbonylgruppe ausgebildet werden kann, liegt die CO-Absorption bei der höheren Wellenzahl von 1705 cm^{-1} . Die Lactam-Carbonylabsorption liegt bei 1650 cm^{-1} .

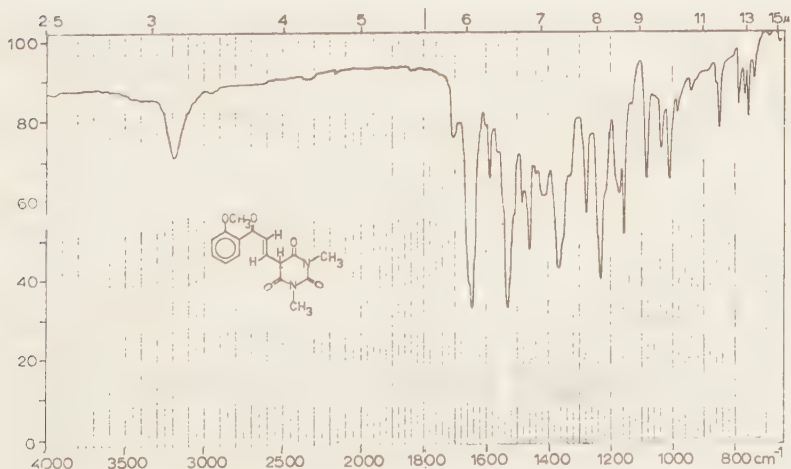


Abb. 3: IR-Spektrum von 9 (in KBr)

Das UV-Spektrum zeigt erwartungsgemäß eine hypsochrome Verschiebung des Maximums. Es liegt bei 392 nm ($\log \epsilon = 4,39$).

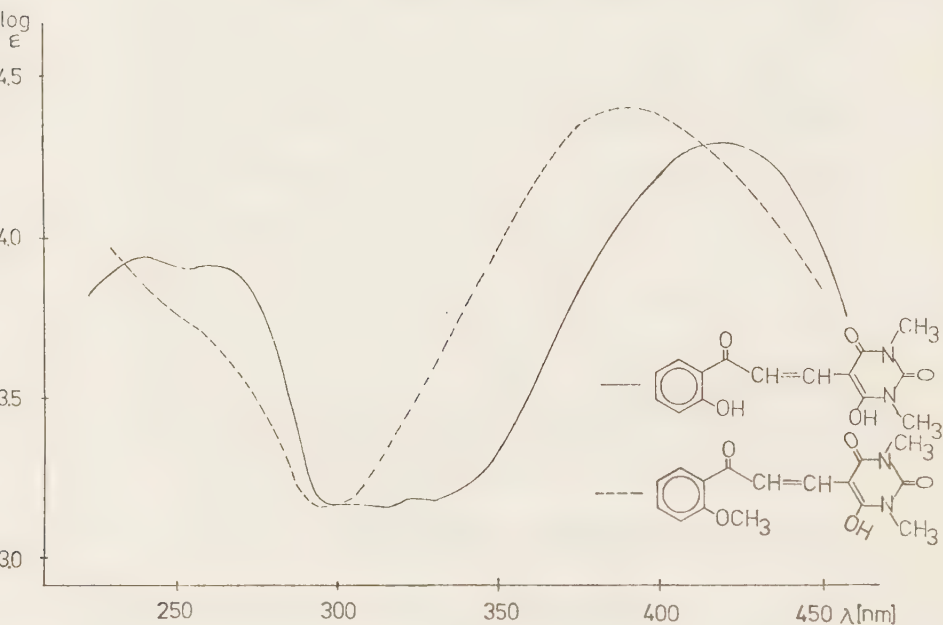
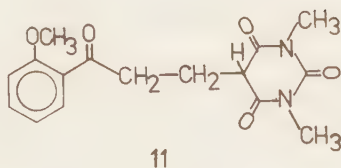
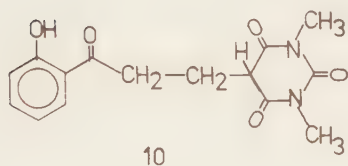


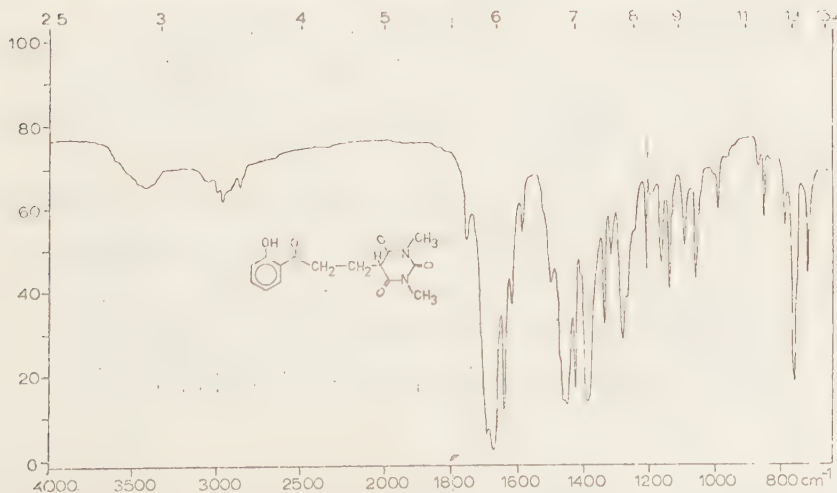
Abb. 4: UV-Spektrum von 3 und 9 (in CH_3OH)

1.2.2. Chemische Reaktionen der Verbindungen 3 und 9

Die Oxonole 3 und 9 lassen sich katalytisch hydrieren, wobei die farblosen Verbindungen 10 und 11 entstehen.



Der Übergang eines α - β -ungesättigten Ketons in ein gesättigtes Keton läßt sich im IR-Spektrum durch die Verschiebung der Carbonylbande von 1680 cm^{-1} bei 9 nach 1695 cm^{-1} bei 10 erkennen. Die Lactambanden der Barbitursäure sind hier aufgespalten und zeigen Absorptionen bei 1640 cm^{-1} und 1670 cm^{-1} . Die Carbonylabsorption der Verbindung 11 liegt gegenüber 10 nur um $3 - 4\text{ cm}^{-1}$ zu höheren Wellenzahlen verschoben.



Im ^1H -NMR-Spektrum (in CDCl_3) von 10 liegen die $-\text{CO}\cdot\text{CH}_2$ -Signale des Propiophenon- und Barbitursäureteils sowie die $\text{N}\cdot\text{CH}_3$ -Signale bei $\delta = 3,2 - 3,4$ ppm. Das der Barbitursäure benachbarte Methylengruppensignal ist als Multiplett bei $\delta = 2,25$ ppm zu beobachten. Das Signal für das phenolische Proton erscheint bei $12,0$ ppm.



Abb. 6: ^1H -NMR-Spektrum von 10 (in CDCl_3)

Im ^1H -NMR-Spektrum von 11 (in CDCl_3) ist das 5-H-Signal der Barbitursäure bei $\delta = 3,6$ ppm als Triplet zu erkennen. Die Hydrierungsprodukte von 3 und 9 zeigen UV-Maxima bei $\lambda = 257$ nm ($\log \epsilon = 3,8$) und $\lambda = 326$ nm ($\log \epsilon = 3,45$) bzw. bei $\lambda = 247$ nm ($\log \epsilon = 4,03$) und $\lambda = 305$ nm ($\log \epsilon = 3,61$).

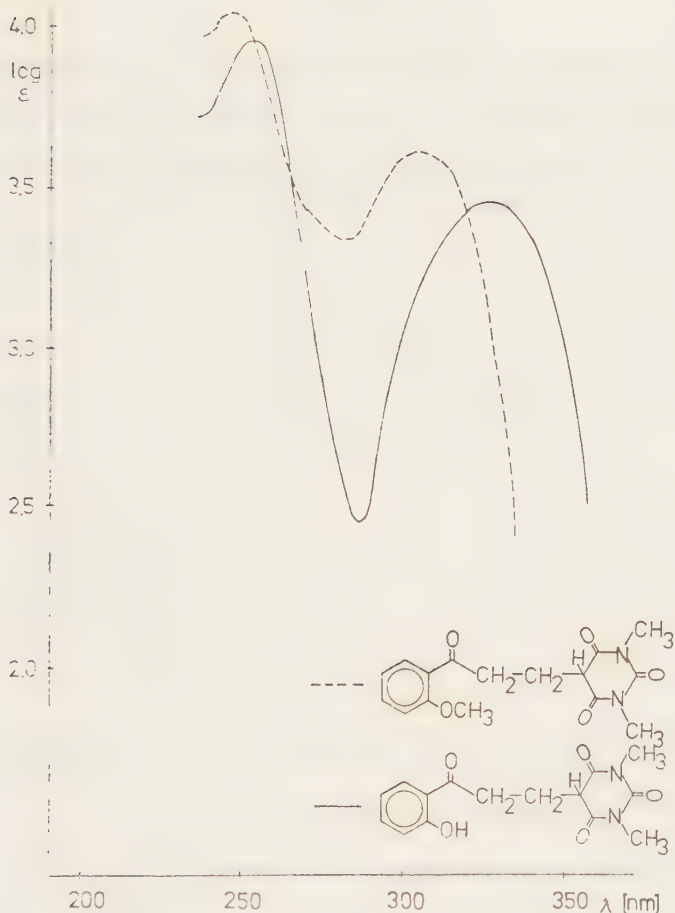


Abb. 7: UV-Spektrum von 10 und 11 (in CHCl_3)

1.2.3. Nach dem Abtrennen der von Fenner beschriebenen Substanz 3 ließ sich in der Mutterlauge die von Schikorr gefundene Verbindung gewinnen (= Fleck 3 im DC), bei der es sich in Übereinstimmung mit den Angaben des Autors um eine farblose, kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 168°C handelt.

Das IR-Spektrum zeigt im Carbonylbereich eine breite Bande mit Maxima bei 1700 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} und 1625 cm^{-1} , die der Carbonylgruppe des Chromanonrings, der ungesättigten Ketongruppe sowie den Lactamcarbonylgruppen zuzuordnen sind.

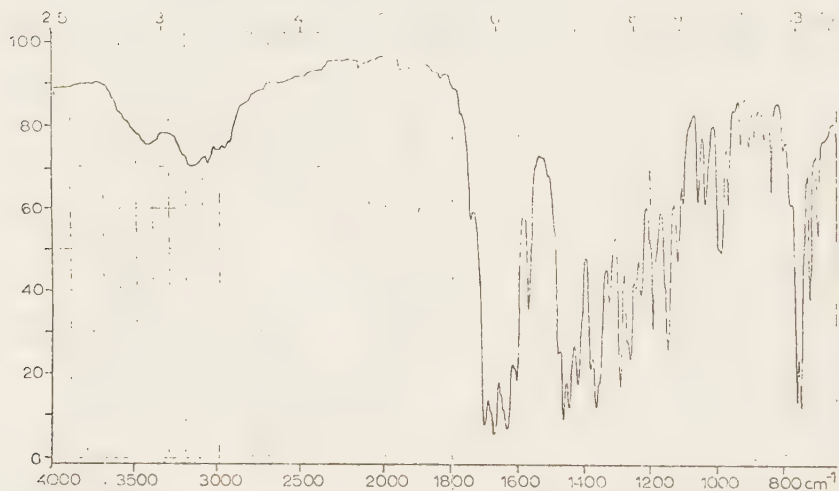
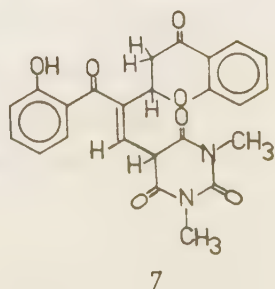
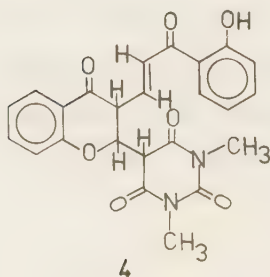
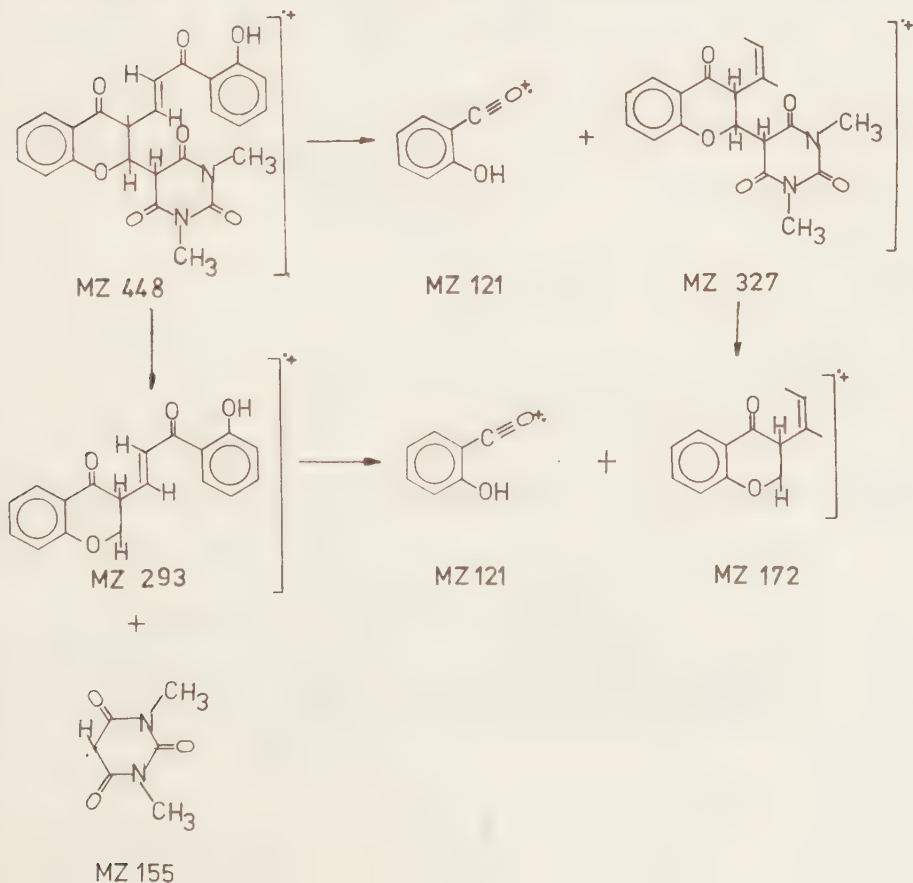


Abb. 8: IR-Spektrum von 4 bzw. 7 (in KBr)

Mit Hilfe des Massenspektrums lassen sich die vorgeschlagenen Strukturformeln stützen.



Die Fragmentierung des MolekÜlions erfolgt auf zwei Wegen:
 Einerseits führt die Abspaltung von N,N-Dimethylbarbitursäure aus dem MolekÜlion zu einem Bruchstück mit der Massenzahl 293 (Basispeak). Aus dem MolekÜlion kann andererseits zuerst ein o-Hydroxyphenyl-keton Kation mit der MZ = 121 abgespalten werden. Das entstehende Ion (MZ = 327) verliert anschließend N,N-Dimethylbarbitursäure und bildet ein Ion mit der MZ = 172. Durch Abspaltung von N,N-Dimethylbarbitursäure aus Fragment 293 entsteht ebenfalls mit der MZ = 172 das 3-Vinylchromanon-Ion.



Das ^1H -NMR-Spektrum dieser Substanz (CDCl_3) zeigt bei $\delta = 3,16$ ppm und $3,3$ ppm zwei scharfe Singulets, die eindeutig den N-Methylgruppen der Barbitursäure zugeordnet werden können. Im Bereich zwischen $3,4$ und $4,2$ ppm erkennt man Multipletts mit einem austauschbaren Proton; der Integration nach handelt es sich um $3 - 4$ Protonen. Das schwach aufgespaltene Signal bei $\delta = 11,9$ ppm läßt auf eine phenolische OH-Gruppe schließen.

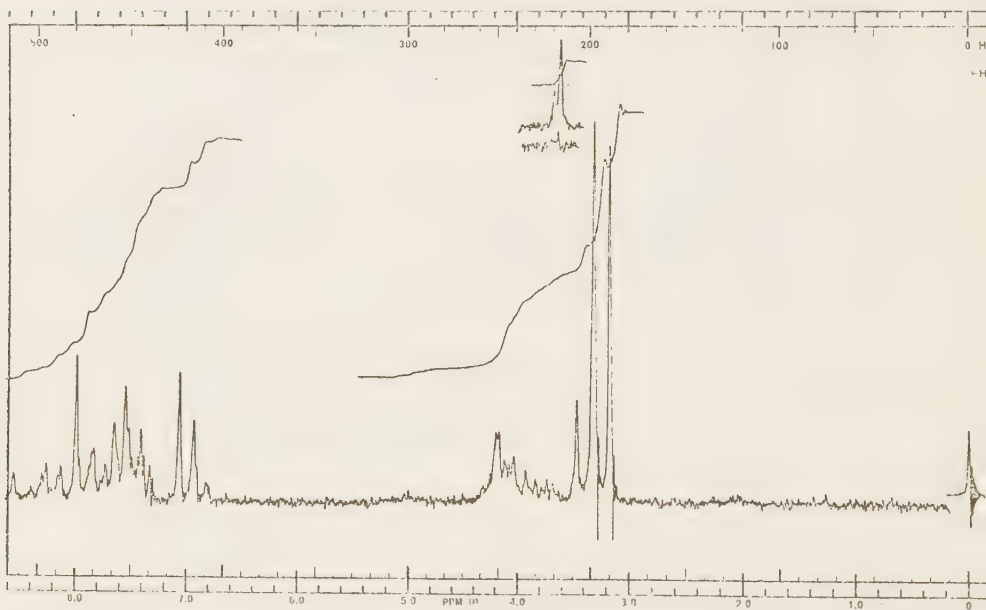
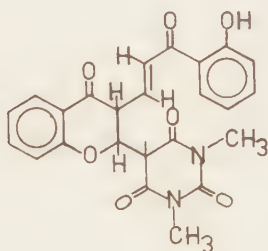


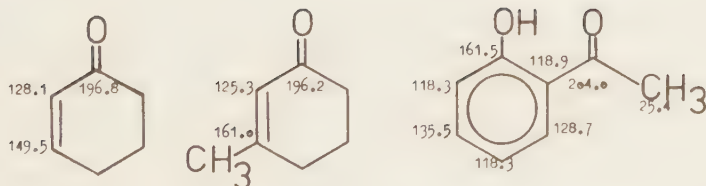
Abb. 9: ^1H -NMR-Spektrum von 4 bzw. 7 (in CDCl_3)

Da sich mit diesem ^1H -NMR-Spektrum eine Entscheidung für die Formel 4 oder 7 nicht treffen ließ, versuchte ich mit Hilfe von ^{13}C -NMR-Spektren die Struktur der Verbindung aufzuklären. Zum

Vergleich wurden die ^{13}C -NMR-Spektren der Ausgangsverbindungen, Chromon und N,N-Dimethylbarbitursäure gemessen, und da die Reaktion im Basischen abläuft, auch die des "dimeren Chromons" also des (Chromonyl(3)-salicyl-äthens) 5 und des daraus gebildeten Cyclisierungsprodukts des 2(Chromonyl(3)-chromanon) 12. Die Zuordnung der ^{13}C -Signale, die mit Hilfe der off-resonance-Spektren erfolgte, ist nachstehendem Schema zu entnehmen. Vergleicht man die 24 ^{13}C -Signale der unbekannten Substanz mit den Signalen der Vergleichsverbindungen und den Signalen von ungesättigten Ketonen ⁶⁾, so läßt sich Struktur 4 aufstellen.



4



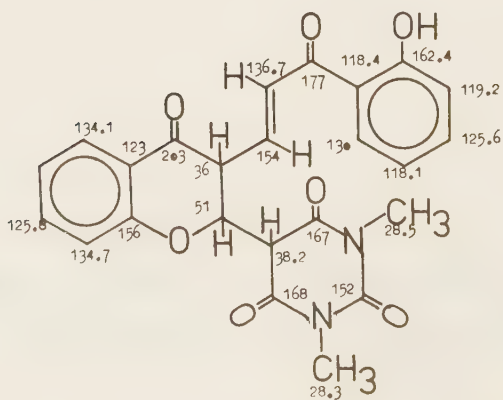
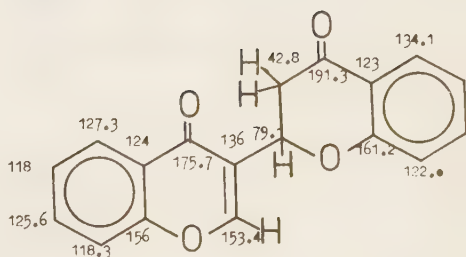
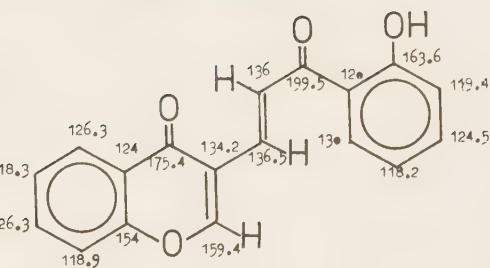
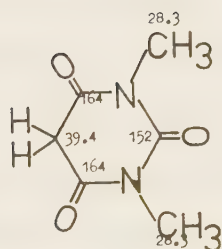
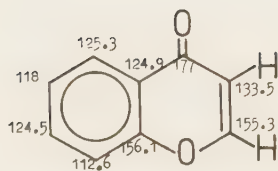
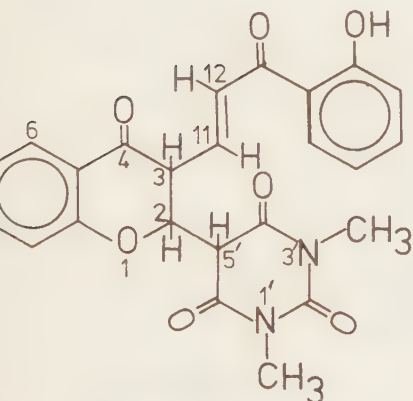


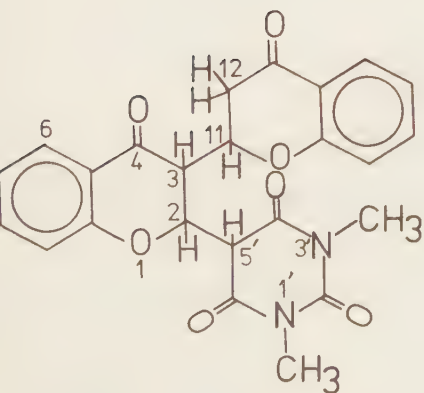
Tabelle 1: ^1H -NMR-Daten von 4, gemessen in CDCl_3 sowie C_6D_6 .

^1H -NMR-Signale (CDCl_3) δ = ppm (J = Hz)



H	δ (ppm)	J = Hz
5'H	3,95–4,2	m
2H		
3H		
11H	7,84	8 d
12H	6,91	8 d
6H	8,12	8(2) dd
3'N-CH ₃	3,1	s
1'N-CH ₃	3,26	s

^1H -NMR-Signale (C_6D_6) δ = ppm (J = Hz)

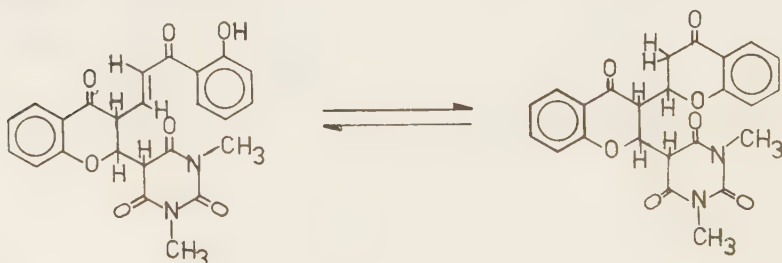


H	(ppm)	J = Hz
5'H	3,8	6 d
2H	4,12	6 t
3H	3,14	
11H	4,04	
12H	3,16	15(8) dd
6H	8,18	8 d
3'N-CH ₃	2,86	s
1'N-CH ₃	3,14	s

Da die Auflösung des 60 MHz-Spektrums im Aliphatenbereich ($\delta = 2,9 - 4,2$ ppm) nicht ausreichte, wurden 100 MHz-Spektren in CDCl_3 sowie C_6D_6 aufgenommen.

Ein Vergleich der beiden Spektren ergibt ein unterschiedliches Verhältnis von aromatischen bzw. olefinischen zu aliphatischen (N-CH_3 ausgenommen) Protonen. Dieses beträgt bei dem im CDCl_3 gemessenen Spektrum 10 : 3; in Benzol gemessenen 8 : 5.

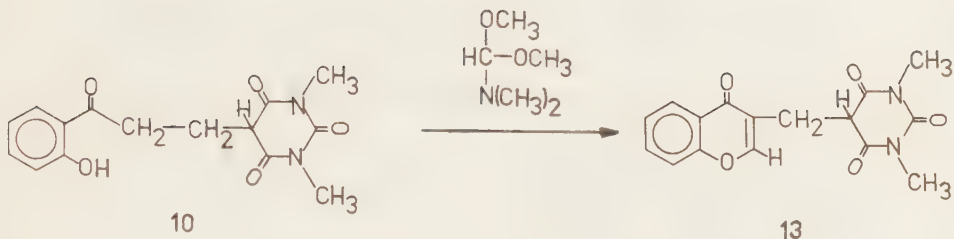
Diese Veränderungen können über das vorliegende Gleichgewicht interpretiert werden.



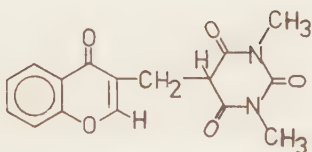
Siehe Tabelle 1.

1.2.4. Reaktion von 10 zu einem Chromon-Derivat

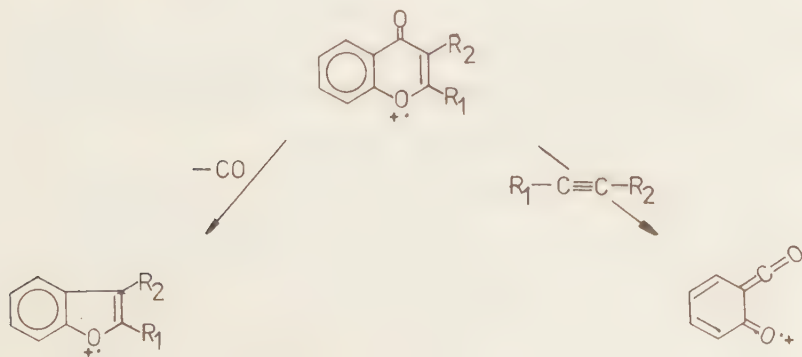
Chromon und in 3-Stellung substituierte Chromone lassen sich ausgehend von o-Hydroxy-acetophenonderivaten mit Ameisensäureester ⁷⁾ oder Formamidacetal ⁸⁾ darstellen. Es gelang mir aus 10 mit Dimethylformamidacetal in einem Schritt das 3-substituierte Chromon in guten Ausbeuten darzustellen.



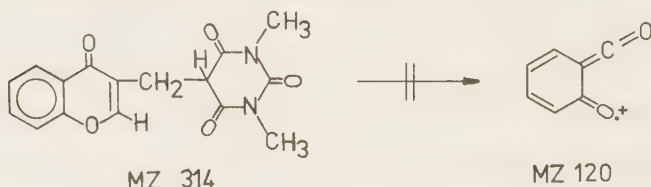
Strukturbeweis von



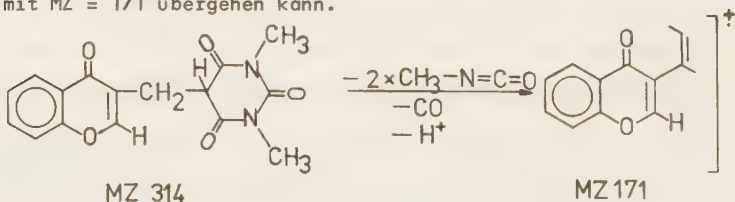
Die Verbindung konnte durch ihre spektralen Daten sowie durch eine Synthese nach dem Muster der Mannich-Robinson-Reaktion (siehe Teil 2) bewiesen werden. Im Massenspektrum erscheint das MolekÜlion mit der Massenzahl $MZ = 314$ als Basispeak. Von Chromonderivaten ist aus der Literatur bekannt ⁹⁾, daß sie massenspektrometrisch auf zwei Wegen zerfallen können. Verlust von neutralem CO aus dem MolekÜlion, oder Retro-Diels-Alder-Reaktion unter Eliminierung von Acetylderivaten. Beide Wege liefern Signale hoher Intensität.



Überraschenderweise ist der Peak bei $MZ = 286$ (Verlust von CO) sehr schwach (etwa 3 % des Basispeaks). Eine Retro-Diels-Alder-Fragmentierung kann nicht festgestellt werden.



Andererseits muß das Ion bei $MZ = 171$ durch Fragmentierung der Barbitursäure entstanden sein. Aus der Literatur ist zu ersehen, daß Barbitursäurederivate leicht unter Verlust von Isocyanat zerfallen ¹⁰⁾. Nimmt man in diesem Fall die Eliminierung von Methylisocyanat und CO an, so resultiert ein 3-Vinyl-chromon, das unter Verlust eines Protons in ein stabilisiertes Kation mit $MZ = 171$ übergehen kann.



Die Ionen mit der Massenzahl $MZ = 120$ und 92 , die für das Chromon charakteristisch sind, lassen sich jetzt durch Retro-Diels-Alder Zerfall aus dem 3-Vinyl-chromon erklären.

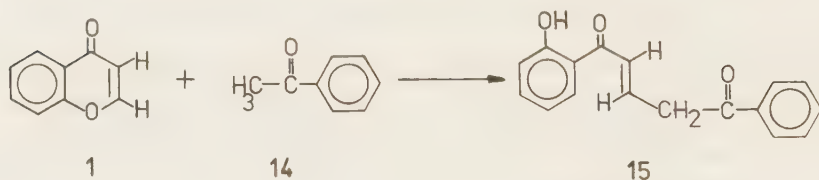
Das IR-Spektrum zeigt die charakteristischen breiten Lactam-CO-Banden der Barbitursäure (1700 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1665 cm^{-1}) und die Carbonylschwingung des Chromonrings bei 1645 cm^{-1} . Da bei 3490 cm^{-1} eine breite OH-Bande erscheint, kann man annehmen, daß das Methinproton der Barbitursäure enolisiert vorliegt. Dies müßte sich durch die Nichtäquivalenz der N-CH₃ Gruppen im ¹H-NMR-Spektrum zeigen lassen. In d₆-DMSO gemessen, liegt die Verbindung jedoch in der Ketoform vor. Die N-CH₃ Gruppen und die Methylengruppe haben die gleiche chemische Verschiebung. Sie zeigen nur ein an der Basis verbreitertes Signal bei $\delta = 3,15 - 3,3\text{ ppm}$. Die Integration liefert 8 Protonen. Das Triplet bei $\delta = 4,1\text{ ppm}$ muß dem Methinproton zugeordnet werden. Das Proton in 2-Stellung des Chromonrings liegt wegen der Konjugation mit der Carbonylgruppe bei $\delta = 8,3\text{ ppm}$. Mißt man in CDCl₃, so zeigen sich im Bereich von $\delta = 3,2 - 3,6\text{ ppm}$ 4 Signale. Die N-CH₃ Gruppen sind nicht mehr äquivalent. Ihre Signale liegen bei $\delta = 3,25$ und $3,33\text{ ppm}$. Das Signal des Enol-Protons liegt bei $12,2\text{ ppm}$.

1.3. Reaktion des Chromons mit Acetophenon

Es gelang mir nicht, den Chromonring durch Reaktion mit Alkalisalzen von N,N-Dimethylbarbitursäure, Dimedon, Malondinitril oder Cyanessigester in alkoholischer Lösung zu öffnen.

Durch Erwärmen von Chromon mit Acetophenon in t-Butanol/Kalium-t-butyilat und anschließendes Ansäuern ließ sich dagegen eine

gelbe kristalline Verbindung isolieren, deren Summenformel zu einem 1-(o-Hydroxybenzoyl)3-benzoylpropen paßt.



Das IR-Spektrum weist zwei starke CarbonylabSORptionen bei 1680 cm^{-1} und 1650 cm^{-1} auf. Der Wert von 1680 cm^{-1} läßt sich der C_5 -Carbonylgruppe zuordnen. α - β ungesättigte aliphatische Ketone absorbieren zwischen $1685 - 1660\text{ cm}^{-1}$. Durch Wasserstoffbrückenbindung mit einer phenolischen Gruppe wird die CarbonylabSORption zu kleineren Wellenzahlen verschoben. Die C_1 -CarbonylabSORption kann aus diesen Gründen bei 1650 cm^{-1} liegen.

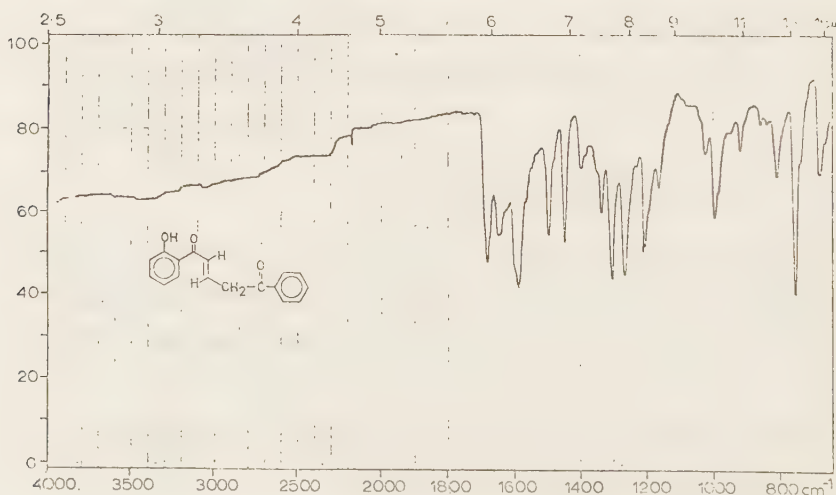


Abb. 10: IR-Spektrum von 15 (in KBr)

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt ein Dublett bei $\delta = 4,0$ ppm ($J = 5$ Hz) für die $-\text{CH}_2-$ -Gruppe. Die Aufspaltung ergibt sich durch die Kopplung mit dem β -Äthylenproton, das durch ein Triplet bei $\delta = 7,8 - 8,15$ ppm wiedergegeben wird. Das Signal des α -Protons erscheint bei $\delta = 6,95$ ppm als Dublett ($J = 9$ Hz). Das Signal bei $\delta = 12,47$ ppm zeigt das phenolische Proton an.

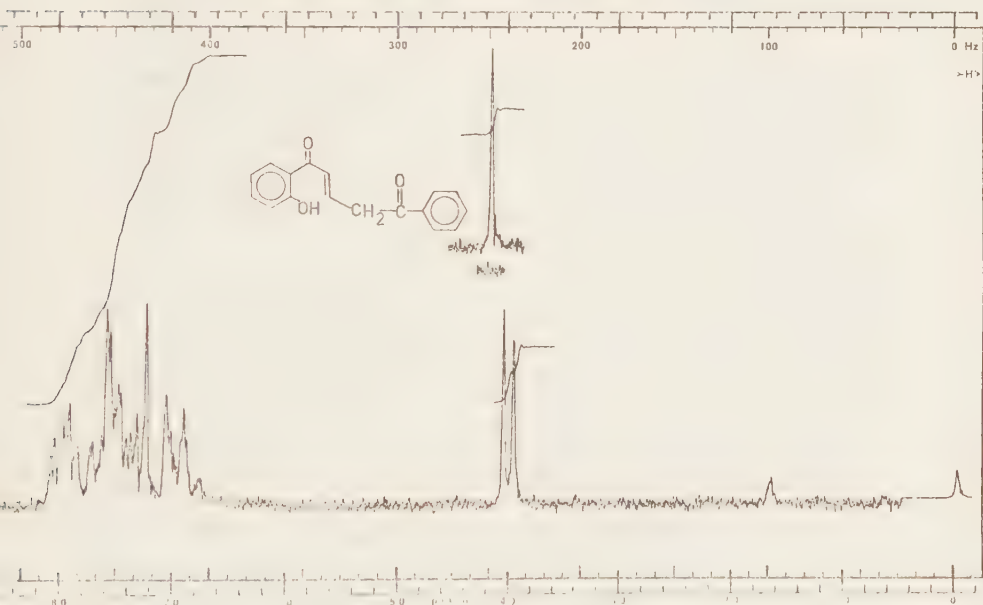


Abb. 11: ^1H -NMR-Spektrum von 15 (in CDCl_3)

Das Strukturelement des 2-Penten-1,5-di-ons zeigt sich auch in Verbindung 4. Das UV-Spektrum sollte daher eine ähnliche Absorptionskurve zeigen. Erwartungsgemäß stimmen die UV-Spektren der beiden Verbindungen gut Überein.

15: $\lambda_{\max} = 340 \text{ nm}$ und 255 nm ($\log \epsilon = 3,61$ und $4,33$)

4: $\lambda_{\max} = 338$ (Schulter) und 252 nm ($\log \epsilon = 3,74$ und $4,39$)

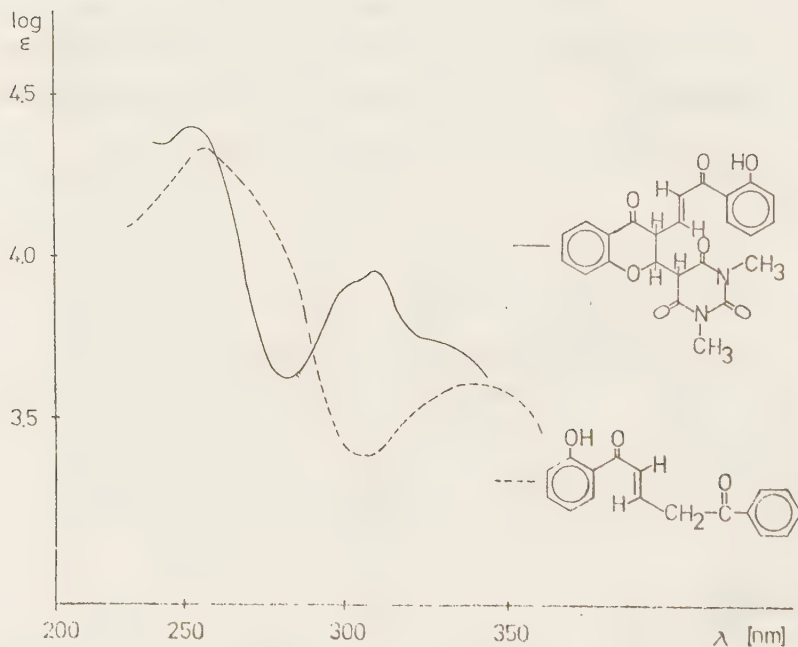
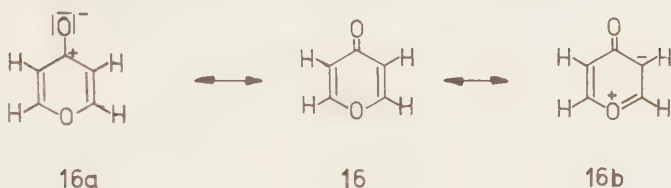


Abb. 12: UV-Spektrum von 4 und 15 (in CHCl_3)

2. Umsetzung von 3-Dialkylamino-methylchromon mit CH-aciden Verbindungen

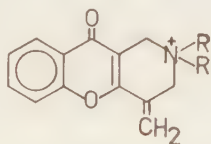
Elektrophile Reagentien können mit 4-Pyronen in 3-Stellung am Kohlenstoff und am Carbonylsauerstoff reagieren. Durch Reaktion am Carbonylsauerstoff lassen sich Pyryliumsalze darstellen ¹¹⁾, Umsetzungen am Kohlenstoff in 3-Stellung können zur Substitution

des Wasserstoffatoms durch das Elektrophil führen.

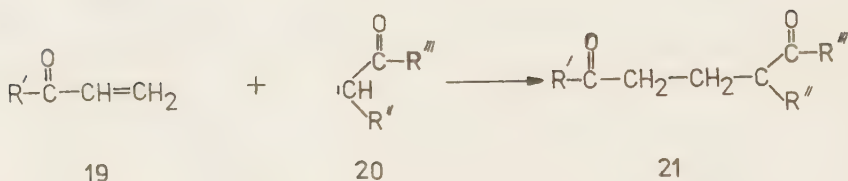


Als elektrophile Substitutionen an 4-Pyronen sind neben Bromierungen ¹²⁾ und Nitrierungen ¹²⁾ Mannich-Reaktionen beschrieben worden, wobei der Angriff jeweils in 3- (bzw. 3- und 5) Stellung des Pyrons erfolgen soll ¹³⁾.

Nach P. F. Wiley gelingt die Mannichkondensation nur bei Chromonen die in 2- und 3-Stellung unsubstituiert sind ¹⁴⁾. Im Gegensatz dazu hat B. Reichert berichtet, daß sich aus Khellin - also einem 2-Methyl-Chromonderivat - ein 3-Dialkylamino-methyl-khellin herstellen läßt ¹⁵⁾. F. Eiden und U. Rehse zeigten jedoch, daß bei dieser Reaktion und bei entsprechenden Umsetzungen mit 2-Methylchromon keine Salze von Mannichbasen, sondern Methylen-tetrahydro-pyridinium-chromone entstehen ¹⁶⁾.



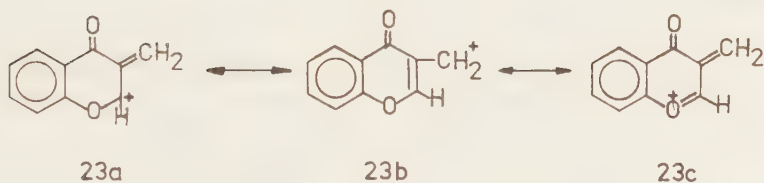
Tertiäre Mannichbasen bzw. ihre quartären Ammoniumsalze lassen sich mit CH-aciden Verbindungen unter Amin-Eliminierung umsetzen. Nach R. Robinson verläuft die Reaktion über Vinylketone als Zwischenprodukte ¹⁷⁾.



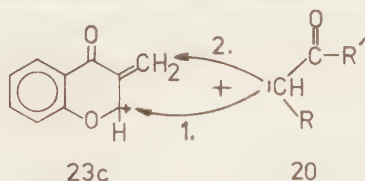
Zu diesem Additions-Eliminierungsmechanismus paßt die Beobachtung, daß Mannichbasen ohne bewegliches Wasserstoffatom in β -Stellung zum Aminstickstoff keiner direkten Substitution fähig sind.

In diesem Zusammenhang erschienen mir Umsetzungen von Mannichbasen des Chromons mit CH-aciden Verbindungen interessant. Da ein Additions-Eliminierungsmechanismus nach Robinson wegen des fehlenden β -Wasserstoffatoms ausgeschlossen werden muß, sollte eine solche Reaktion nicht möglich sein. Tatsächlich gelang die Reaktion dennoch und zwar unter sehr milden Bedingungen: Das Salz der Chromon-Mannichbase wurde mit der CH-aciden Verbindung und stark basischem Ionenaustauscher in einem neutralen Lösungsmittel umgesetzt ¹⁸⁾.

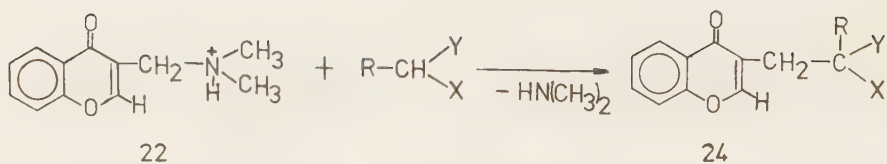
Die Reaktion läßt sich durch die Bildung eines Carbenium-Oxoniumions erklären.



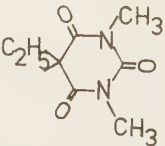
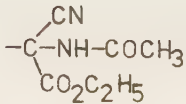
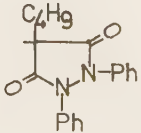
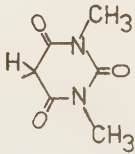
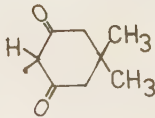
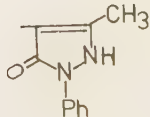
Dieser Formulierung nach kann ein nucleophiles Reagens (z. B. das Carbanion einer CH-aciden Verbindung) an zwei Stellen das 3-Dialkylamino-methyl-chromon angreifen: Erstens am C₂ des 4-Pyronrings und zweitens an der Methylengruppe in 3-Stellung



Ich konnte bei einer Reihe von Umsetzungen feststellen, daß die CH-acide Verbindung ausschließlich an der Methylengruppe in 3-Stellung angreift. Ein Angriff des Carbanions in 2-Stellung konnte bei diesen Reaktionen nicht beobachtet werden.



Tab. 2

	24	R-CH $\begin{array}{l} \nearrow \text{X} \\ \searrow \text{Y} \end{array}$
a		
b		
c		
d		 (aus 26e)
e		
f		

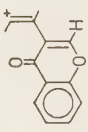
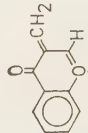
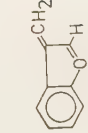
Tab. 3 IR- und ^1H -NMR-Daten der 3-Chromonyl-methyl-Derivate

Verb.	IR-Daten cm^{-1}	^1H -NMR-Daten, δ Werte ppm J = Hz		
		2H	$-\text{CH}_2-$	5H (arom.)
24a	1695, 1665, 1640, 1620	7,81s	3,10s	8,12 dd (J = 8/2)
24b	1755, 1740, 1680, 1638	8,16s	3,20s	8,30 dd (J = 8/2)
24c	1745, 1720, 1643	7,73s	3,06s	8,23 dd (J = 7/2)
24d	1700, 1665, 1645	8,61s	3,43d	8,16 dd (J = 7/2)
24e	3100-2700(OH), 1630	8,36s	3,43s	8,21 dd (J = 4/2)
24f	1645, 1625	8,3 s	3,46s	8,13 dd (J = 4/2)

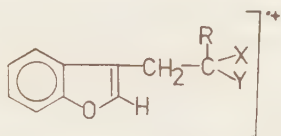
Die IR-Spektren der Verbindungen 24a-f zeigen für die CO-Valenzschwingung des Chromongerüsts die charakteristischen Absorptionen zwischen 1638 cm^{-1} und 1645 cm^{-1} 20).

Die bei höheren Wellenzahlen liegenden Carbonylbanden sind den Ester- und Amidgruppen der Substituenten in 3-Stellung zuzuordnen. Im Spektrum von 24b fällt das Fehlen einer Nitrilbande ($2300 - 2200 \text{ cm}^{-1}$) auf. Aus der Literatur ist bekannt, daß unter bestimmten Bedingungen die Nitrilabsorption fehlen kann 21). Dies ist dann der Fall, wenn sich z. B. eine Nitrilgruppe und Acceptorgruppen zusammen an einem C-Atom befinden.

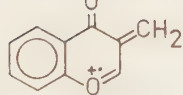
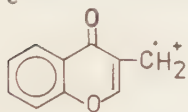
b. 4 Daten der Massenspektren der Chromonylmethyl-Derivate

VERBINDUNG	M^+	m^*	$M^+ - C_2H_5$	m^*	$CH_3 - N = C = O$	m^*	$CH_2 = C = O$	$CH_3 - N = C = O$			
24a	342	286, 4	313	209, 3	256	154, 6	199	256 - 57	171	159	131
24b	M^+	m^*	$M^+ - C_2H_5O$	m^*	$CH_2 = C = O$	255 - 42					
24c	328	244	283	255	177, 9	213				159	131
24c	M^+	$M^+ - 56$	411 - 183								
	467	411	228		183					159	131
24d	M^+	$M^+ - H^+$						$2 \times CH_3N = C = O$			
	314	313					199		171	159	131
24e	M^+	$M^+ - 15$									
	298	283							171	159	131
24f	M^+	$M^+ - 29$									
	346	317	254						171	159	131

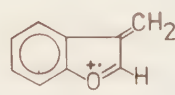
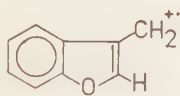
Aus der Tabelle Nr. 4 läßt sich entnehmen, daß die Fragmentierungen der in 3-Stellung substituierten Chromone 24a-f stets nach einem vergleichbaren Schema ablaufen. Zuerst wird der Substituent in 3-Stellung fragmentiert. Eine Eliminierung von CO ²²⁾ aus dem Chromonring unter Bildung eines substituierten Benzofuranrings



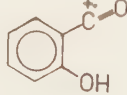
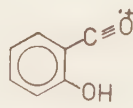
konnte bei keinem der Spektren beobachtet werden. Dagegen treten stets Schlüsselbruchstücke bei $\frac{m}{e} = 159, 131, 121$ auf. Bei den Verbindungen 24a, 24d und 24e und 24f ist zusätzlich ein Peak $\frac{m}{e} = 171$ zu beobachten.



MZ 159

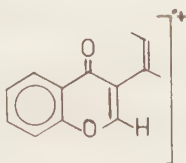


MZ 131



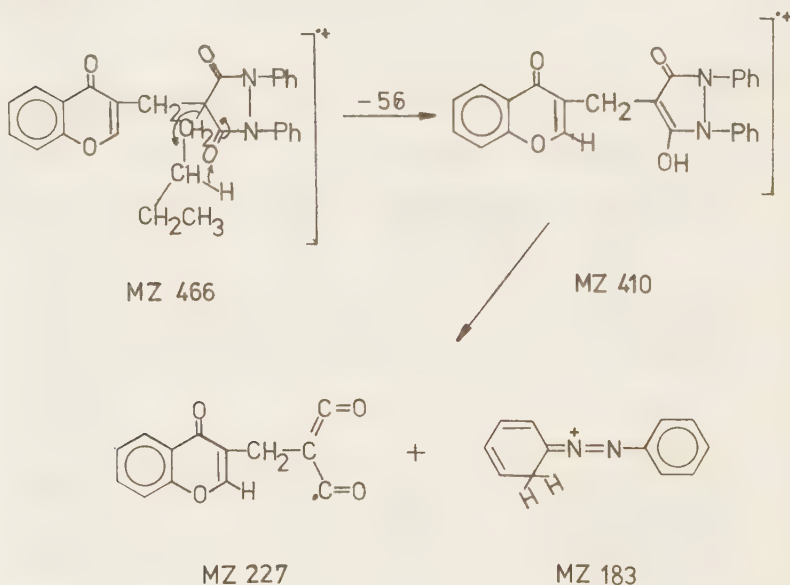
MZ 121

Das Bruchstück mit $\frac{m}{e} = 171$ läßt sich als 3-Vinylchromonkation interpretieren.



MZ 171

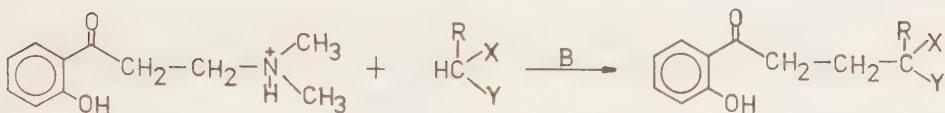
Es tritt immer bei denjenigen Verbindungen auf, deren heterocyclischer 6-Ring durch Eliminierung von Methylisocyanat oder Keten zerfallen kann, wie das bei den Verbindungen 24a, 24d und 24e der Fall ist. Der Zerfall der Verbindung 24c läßt sich durch eine Mc Lafferty-Umlagerung am Pyrazolidindiongerüst ²³⁾ sowie anschließende Eliminierung eines Azobenzolradikalkations erklären.



2.1. Umsetzung des Salzes der Mannichbase des o-Hydroxyacetophenons mit CH-aciden Verbindungen

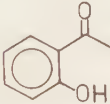
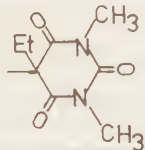
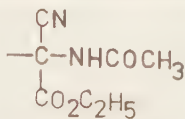
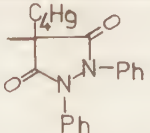
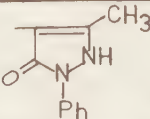
Nobles und Burckhalter ²⁴⁾ synthetisierten eine Reihe von Keton-Mannichbasen zur Untersuchung ihrer pharmakologischen Aktivität. Die Reaktion dieser Mannichbasen sollte mit CH-aciden Verbindungen

zu β -substituierten o-Hydroxypropioiphenon-derivaten führen.



In der Tat gelang dies in guten Ausbeuten mit stark basischem Ionenaustauscher in Toluol oder Xylol. Dabei konnten die Verbindungen 25a, b, c, f isoliert werden.

Tab. 5

		
25a		
25b		
25c		
25f		

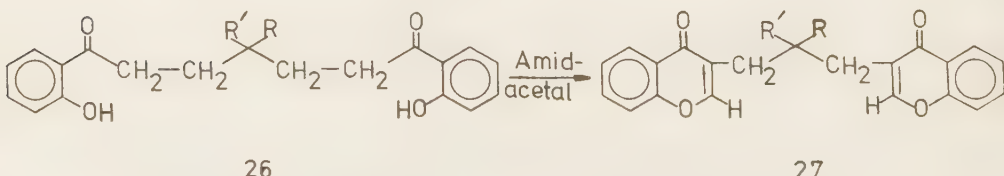
Setzt man als CH-acide Komponente N,N-Dimethylbarbitursäure, Dimedon oder Cyanessigester ein, so entstehen die Bis-Verbindungen 26d, e, g.

Tab. 6

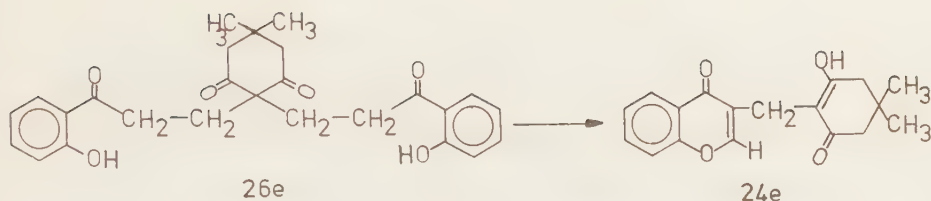
	$R' + R$
26	
d	
e	
g	

Die Umsetzungen der Verbindungen 25a, b, c, f mit Amidacetal verläuft unter Bildung von 24a, b, c, f.

Die Verbindungen e, g sollten zu den entsprechenden 3,3'-Bischromonen 27d, e, g führen.



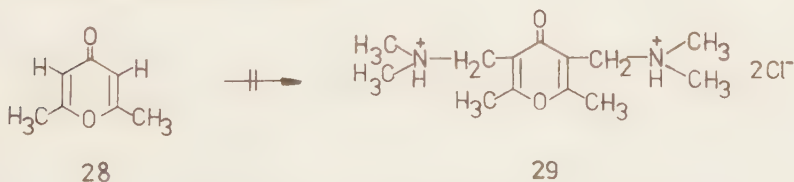
Die 3,3'-Bischromone konnten jedoch nicht isoliert werden. Es findet eine Spaltung der Bindung zwischen CH-acider Komponente und dem Chromon statt. Im Falle der Dimedon-Verbindung konnte somit 24e in guten Ausbeuten isoliert werden.



2.2. Aminomethylierung von 2,6-Dimethylpyron

P. F. Wiley zeigte, daß 2-Methylchromon mit Formaldehyd und Dialkylaminhydrochlorid in siedendem Äthanol nicht reagiert. Den Untersuchungen von Eiden und Rehse nach setzt sich 2-Methylchromon mit Formaldehyd und sek. Aminen in Benzol/Nitrobenzol zu einem Methylen-tetrahydro-pyridiniumsalz um (siehe Seite 25).

Wie ich nun feststellen konnte, reagiert auch 2,6-Dimethylpyron nicht mit Dimethylamin-hydrochlorid und Formaldehyd unter den von Wiley angegebenen Bedingungen; das Ausgangsprodukt konnte quantitativ zurückgewonnen werden.



Das Umsetzen der Komponenten in Eisessig oder Dioxan brachte ebenfalls nicht die gewünschten Ergebnisse. In einem Gemisch aus 2 Teilen Nitrobenzol und 3 Teilen Benzol jedoch entstand eine farblose Verbindung, die sehr gut wasserlöslich, in den

üblichen organischen Lösungsmitteln dagegen unlöslich ist und für die sich die Summenformel $C_{17}H_{24}N_2Cl_2$ ermitteln ließ. Demnach haben sich 2 Äquivalente Dimethylaminhydrochlorid umgesetzt und es ergibt sich, der Anzahl der übrigen Kohlenstoffatome entsprechend, daß die Ausgangsverbindung außerdem mit 6 Äquivalenten Formaldehyd reagiert hat.

Im IR-Spektrum der Verbindung ist das Fehlen einer Ammoniumbande im Bereich von $2700 - 2600\text{ cm}^{-1}$ bemerkenswert; diese Bande ist sonst stets in den IR-Spektren der Salze tertiärer Mannichbasen von Chromonderivaten zu beobachten. Die Banden bei 1660 und 1620 cm^{-1} lassen sich den Pyron- $C=O$ und $-C=C-$ Gruppen zuordnen.

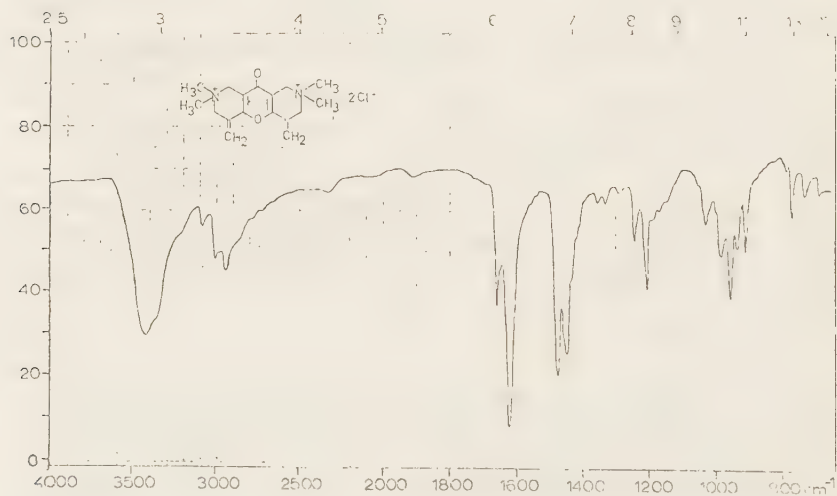


Abb. 13: IR-Spektrum von 30 (in KBr)

Im ^1H -NMR-Spektrum (in CF_3COOD) liegt bei $\delta = 3,50$ ppm ein breites N-Methyl Singulett (12H). Ein Multiplett zwischen $\delta = 4,4 - 5,0$ ppm (8H) läßt zwei Signalgruppen bei $\delta = 4,63$ ppm und $\delta = 4,83$ ppm erkennen. Diese lassen sich Methylprotonen zuordnen, die einem quartären Stickstoffatom benachbart sind. Zwei Signale bei $\delta = 6,25$ ppm und $\delta = 6,76$ ppm passen zu exocyclischen Methylenprotonen 25).

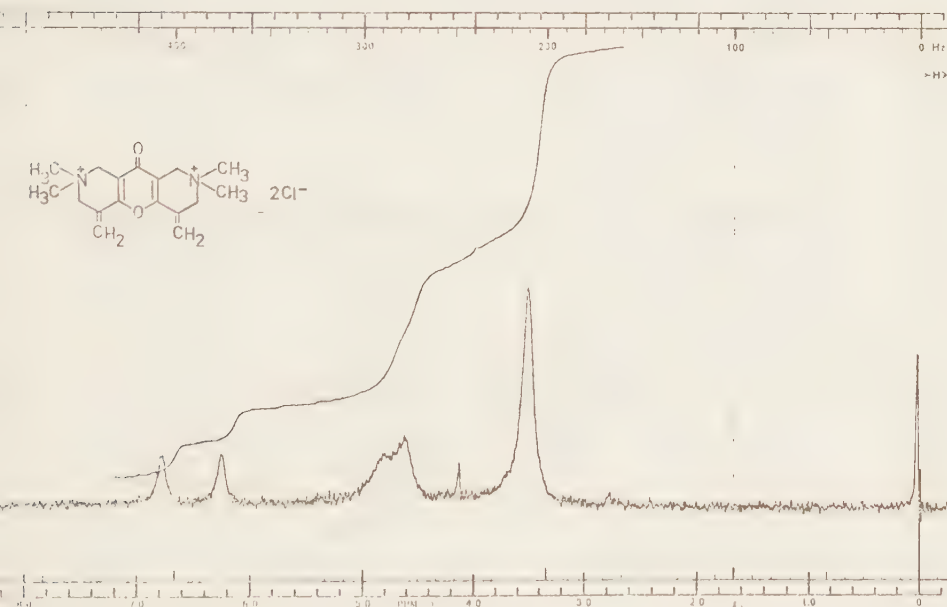
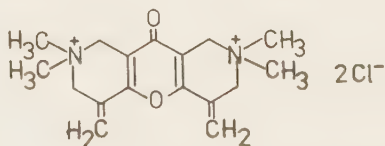


Abb. 14: ^1H -NMR-Spektrum von **30** (in CF_3COOD)

Aus der Literatur ist bekannt, daß sich in Massenspektren von quartären Stickstoffverbindungen Molekülionen nicht beobachten lassen ²⁶⁾. Die schwerflüchtigen Verbindungen werden im Massenspektrometer thermisch gespalten, wobei Dealkylierung oder Hofmann-Abbau zu beobachten ist; die Pyrolyseprodukte lassen sich massenspektrometrisch auswerten. Bei der untersuchten Verbindung ist ein Hofmann-Abbau des fehlenden β -H-Atoms wegen nicht zu erwarten. Dagegen wird, dem Auftreten eines Ions mit der Massenzahl 50 zufolge, CH_3Cl eliminiert. Aus dem Molekülion ($MZ = 258$) werden, wie der starke Peak bei $\frac{m}{e} = 200$ beweist, außerdem zwei Bruchstücke mit der Massenzahl 29 abgespalten ²⁷⁾.

Mit Hilfe der Summenformel und der spektralen Daten läßt sich folgende Struktur aufstellen.



30

2.2.1. Hydrierung

30 ließ sich mit Palladium/Kohle als Katalysator und Eisessig als Lösungsmittel hydrieren. Das ^1H -NMR-Spektrum (D_2O) der salzartigen, farblosen Verbindung zeigt dabei gegenüber der ungesättigten Verbindung charakteristische Veränderungen: Die Signale bei

$\delta = 6,25$ und $6,76$ ppm für die exocyclischen Protonen sind verschwunden, dafür erscheint ein schwach aufgespaltenes Dublett (6H) bei $\delta = 1,35$ ppm ($J = 5$ Hz). Dieses Signal entspricht den 2 Methylgruppen am Tetrahydropyridiniumring, die durch die Hydrierung entstanden sind. Die N-Methylgruppen sind nach der Hydrierung nicht mehr äquivalent, es sind daher bei $\delta = 3,16$ ppm und bei $\delta = 3,31$ ppm zwei Signale für je 6H zu beobachten. Die Signale für die restlichen 8H des Tetrahydropyridiniumrings erscheinen zwischen $\delta = 3,4$ und $\delta = 3,9$ ppm als Multipletts.

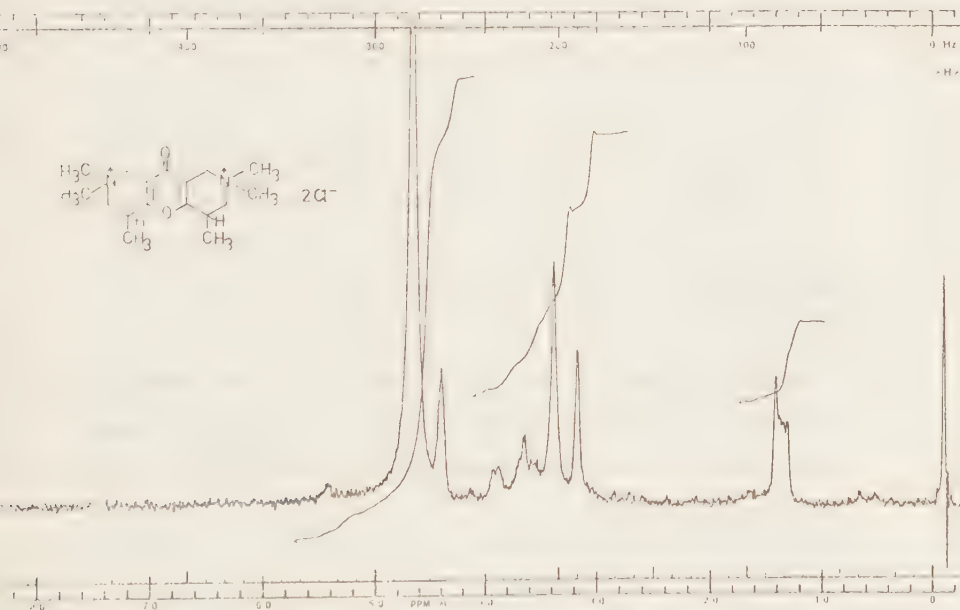
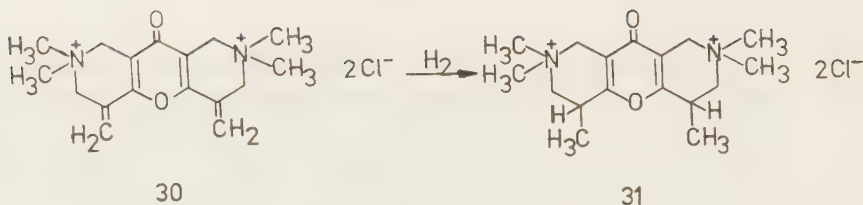
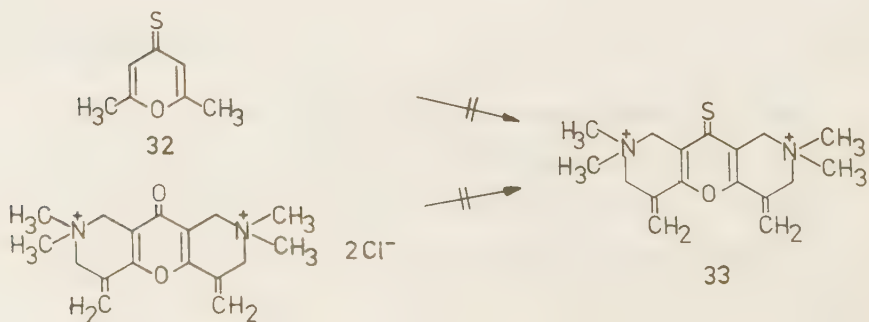


Abb. 15: ^1H -NMR-Spektrum von **31** (in D_2O)



Das UV-Spektrum der ungesättigten Verbindung 30 zeigt ein Absorptionsmaximum bei 261 nm ($\log \epsilon = 3,88$). Das Spektrum des hydrierten Produkts zeigt erwartungsgemäß eine hypsochrome Verschiebung, das Absorptionsmaximum von 31 liegt bei 250 nm ($\log \epsilon = 4,06$). Im Vergleich dazu zeigt das Spektrum des 2,6-Dimethylpyrons ein Maximum bei 247 nm ($\log \epsilon = 4,09$).

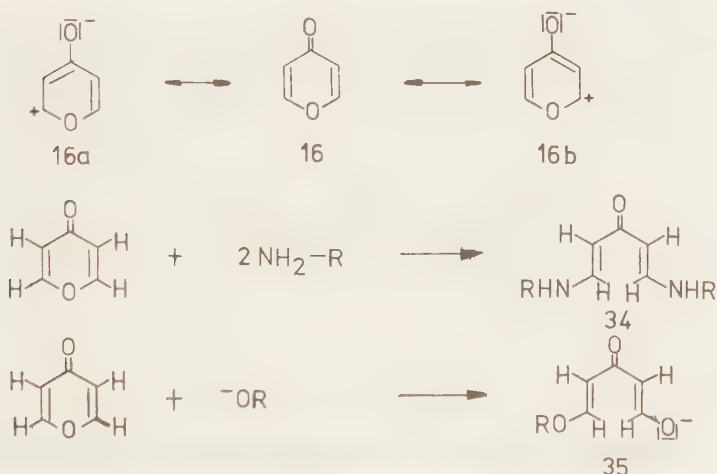
Von 4-Pyronen ist bekannt, daß sie leicht mit Phosphorpentasulfid in Thio-pyrone übergeführt werden können. Ich versuchte daher die Verbindung 30 auf diesem Wege in die Thioverbindung überzuführen. Dies gelang wegen ihrer schweren Löslichkeit in üblichen Lösungsmitteln nicht. Auch durch die Umsetzung von 2,6-Dimethylthiopyron mit Dimethylaminhydrochlorid, Paraformaldehyd, in Benzol/Nitrobenzol konnte das Schwefelanalogue nicht hergestellt werden. Unter diesen Reaktionsbedingungen tritt Zersetzung des 2,6-Dimethylthiopyrons ein.



3. Reaktion von 4-Pyron mit Carbanionen

Die Basizität der 4-Pyrone war schon im vorigen Jahrhundert von Collie und Tickle erkannt worden ²⁸⁾. Sie und weitere Untersucher schrieben dem 4-Pyron aromatischen Charakter zu. Neuere Untersuchungen sprechen jedoch gegen aromatische Eigenschaften ²⁹⁾.

4-Pyron kann aber auch als vinyloges Lacton oder vinyloger Ester betrachtet werden, wie die Reaktionen mit Aminen, Hydroxyl- und Alkoholationen beweisen ³⁰⁾.



Bei der Ringöffnung mit Alkoholationen bilden sich Alkalisalze von Enoläthern des Bisoxymethylenacetons, das beim Ansäuern wieder Pyron bildet. Im Gegensatz dazu läßt sich z. B. der Eisentri-carbonylkomplex des 2-Pyrone mit dem Methylation zum entsprechend substituierten beständigen Allylanion öffnen ³¹⁾.

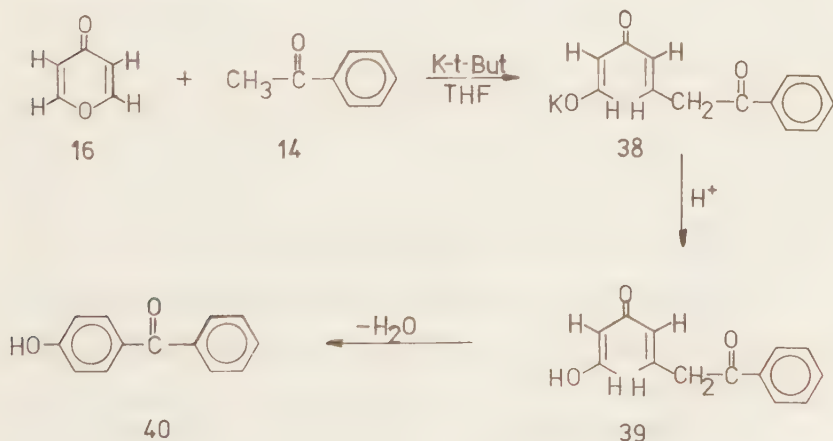


Von Dimroth ³²⁾ sowie von Hafner ³³⁾ ist gezeigt worden, daß Pyryliumsalze mit Carbanionen in den Positionen 2 bzw. 6 reagieren, wobei durch Ringöffnung und Cyclisierung Benzolderivate bzw. Azulene entstehen.

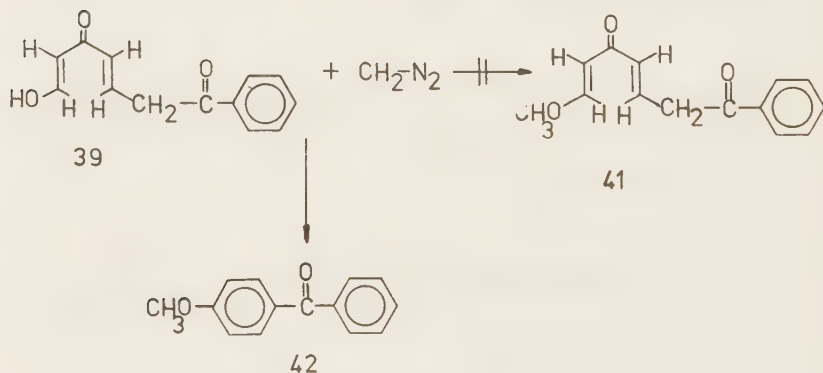
3.1. Meines Wissens wurde eine Ringöffnung von 4-Pyronen mit Carbanionen in der Literatur noch nicht beschrieben. Auf Grund der Ergebnisse meiner Versuche zur Ringöffnung von Chromonen setzte ich zuerst 4-Pyron mit Dimethylbarbitursäure in Pyridin/Triäthylamin um. Ich erhielt jedoch eine Vielfalt von Reaktionsprodukten, die sich nicht auftrennen ließen. Auch nach der Reaktion von 4-Pyron mit Acetophenon in t-Butanol unter Zusatz von Kalium-t-butylat entstanden nur teerartige Polymere. Ich führte deshalb die Reaktion bei -15°C und in Tetrahydrofuran durch und erhielt nach Aufarbeiten eine kristalline Verbindung, die dünnschichtchromatographisch nicht einheitlich war, die sich jedoch säulenchromatographisch reinigen ließ. Dem Massenspektrum zufolge mußte ein Äquivalent 4-Pyron mit einem Äquivalent Acetophenon reagiert haben: der Molekülpeak liegt bei $\frac{m}{e} = 216$; $\frac{m}{e} = 198$ als Basispeak entspricht einer Wasserabspaltung aus dem Molekülion. Die Verbindung zeigte eine Eisen-III-chloridreaktion. Bei einer durch Reaktion des Pyronrings mit Acetophenon gebildeten vinylogenen Carbon-

säure erwartet man eine Eisen-III-chloridreaktion. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Substanz (in CDCl_3) entspricht jedoch nicht einem der erwarteten Reaktionsprodukte, da die Protonensignale ausschließlich im Aromatenbereich auftreten. 2 Dubletts bei $\delta = 6,96$ ppm und $\delta = 7,80$ ppm (4H; $J = 8$ Hz) sprechen für einen p-substituierten Benzolring, ein schwach aufgespaltenes Signal bei $\delta = 7,23$ ppm (5H) und ein bei $\delta = 6,4$ ppm liegendes Signal für ein austauschbares Proton lassen auf die Bildung von p-Hydroxybenzophenon 40 schließen.

Der Vergleich mit authentischer Substanz bestätigte, daß diese Verbindung durch Pyronringöffnung und anschließende Wasserabspaltung entstanden war.

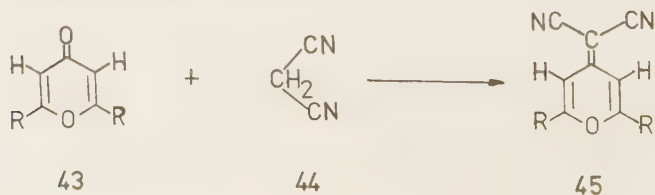


Um diesen Reaktionsweg abzusichern, versuchte ich 38 oder 39 abzufangen. Claisen beschrieb die Überführung von Salzen vinyloger Carbonsäuren durch Umsetzung mit Alkylhalogeniden in ihre Ester ³⁴⁾. Diese Methode versagte, da sich polymere Substanzen bildeten. Ich versuchte daher, die vinyloge Carbonsäure mit Diazomethan abzufangen. Es gelang mir säulenchromatographisch ein Produkt zu isolieren, das sich jedoch als p-Methoxy-benzo-phenon 42 erwies; der Ester 41 konnte nicht isoliert werden.



3.2 Reaktion von 4-Pyron mit Malondinitril

Umsetzungen von 2,6-disubstituierten 4-Pyronen oder 4-Thiopyronen mit CH-aciden Verbindungen nach der "Acetanhydridmethode" sind in der Literatur des öfteren beschrieben worden. Es bilden sich Pyraniliden-Verbindungen.



Die Umsetzung von Malondinitril oder N,N-Dimethylbarbitursäure unter basischen Reaktionsbedingungen mit unsubstituiertem 4-Pyron wurde meines Wissens noch nicht beschrieben. In THF/K-t-ButOH entsteht das K-Salz des Malondinitrils und das 4-Pyron bleibt unangegriffen. Ich verwendete daher THF/Triäthylamin als Reaktionsmedium. Bei 40° C verfärbte sich der Reaktionsansatz sowohl mit Malondinitril als auch mit N,N-Dimethylbarbitursäure tiefviolett. Während aus dem Barbitursäureansatz trotz wiederholter Versuche kein einheitliches Produkt erhalten werden konnte, gelang es ein Malondinitrilumsetzungsprodukt zu isolieren. Dünnschichtchromatographisch ließen sich im Reaktionsansatz eine Fülle von Umsetzungsprodukten erkennen. Säulenchromatographisch ließ sich eine rote Substanz isolieren. Die CHN-Analyse zeigt, daß ein Äquivalent 4-Pyron mit 2 Äquivalenten Malodinitril unter Abspalten von 2 Äquivalenten Wasser reagiert haben muß. Im IR-Spektrum läßt sich bei 2220 cm^{-1} eine starke Nitrolabsorption erkennen³⁵⁾. Die Lage dieser Bande spricht für eine Konjugation der Nitrilgruppen mit einer Carbonylfunktion. Bei 1675 cm^{-1} und bei 1615 cm^{-1} tritt eine Carbonyl- bzw. C-C-Doppelbindungsansorption auf. Die Lage der Carbonylabsorption läßt auf eine offenkettig konjugierte Struktur schließen.

Das UV-Spektrum (in Methanol) zeigt zwei Absorptionsmaxima bei 338 nm (log ϵ = 3,74) und bei 522 nm (log ϵ = 4,6).

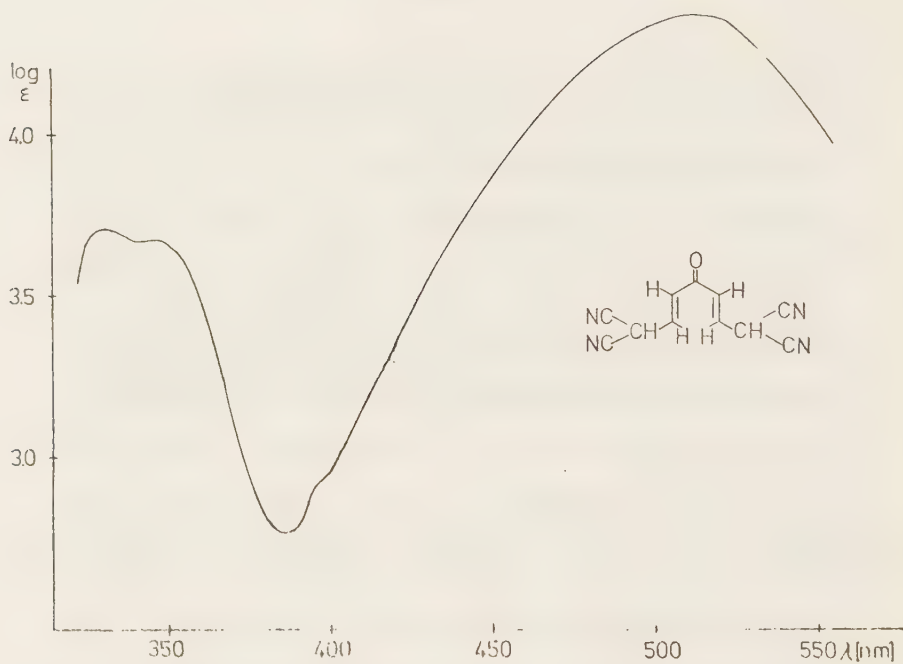


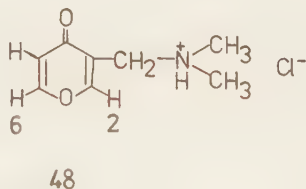
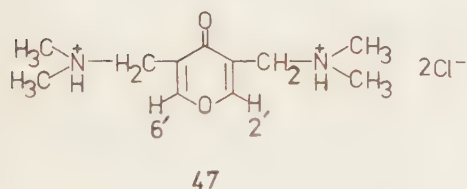
Abb. 15 UV-Spektrum von 46 (CH_3OH)



4. Mannich-Reaktion von 4-Pyron

P. F. Wiley veröffentlichte 1952 Untersuchungen zur Umsetzung von unsubstituiertem 4-Pyron mit Dimethylaminhydrochlorid und Formaldehyd in Äthanol ¹⁴⁾. Der Elementaranalyse des farblosen kristallinen Salzes wegen vermutete er, daß ein Gemisch aus 3-Dimethylamino-methylen-4-pyron und 3,5-Bis-(dimethylamino-methylen)4-pyron entstanden war. Weitere Untersuchungen wurden von ihm nicht durchgeführt.

Beim Nacharbeiten der Wiley'schen Vorschrift fand ich, daß tatsächlich ein solches Gemisch entstanden war. Das ¹H-NMR-Spektrum dieses Gemisches (in D₂O) ließ sich eindeutig durch Vergleich mit Spektren des unsubstituierten Pyrons analysieren:



Bei $\delta = 2,95$ ppm erscheint ein Singulett für die Methylgruppen am Stickstoff. Bei $\delta = 4,20$ ppm und $\delta = 4,23$ ppm liegen zwei Signale für zwei Methylengruppen, wovon der Wert $\delta = 4,23$ ppm den Methylengruppen des 3,5-Bis-Produktes zugeordnet werden muß (siehe ¹H-NMR-Spektrum der Reinsubstanz, Tabelle 8). Das Dublett bei $\delta = 6,65$ ppm ($J = 6$ Hz) ist dem olefinischen 5-H Proton des einfach aminoalkylierten 4-Pyrons zuzuordnen. Das Signal des 6-H

Protons liegt als Dublett bei $\delta = 8,28$ ppm, das durch Kopplung mit dem 2-H Proton ($\delta = 8,44$ ppm) aufgespalten ist ($J = 1$ Hz). Das scharfe Singulett bei $\delta = 8,53$ ppm gehört zu den 2'- und 6'-Protonen des Bisprodukts.

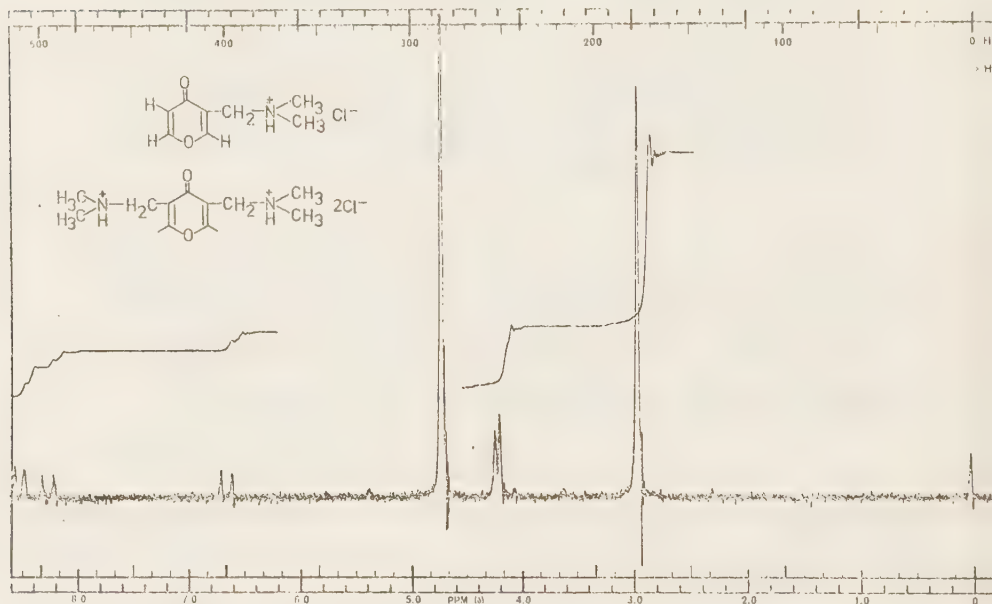


Abb. 16: ^1H -NMR-Spektrum von 47 und 48 (in D_2O)

Man kann annehmen, daß durch die Einwirkung des Ammoniumstickstoffs die Protonen des Pyronrings entschirmt werden, da deren Signale bei tieferem Feld erscheinen als im 4-Pyron selbst. Außerdem kann das Ammoniumproton auf die Pyroncarbonylgruppe in der Weise einwirken, daß die Pyronprotonen diamagnetisch verschoben werden (siehe 4-Pyron in CF_3COOD gemessen).

Tab. 7 ^1H -NMR-Daten von 4-Pyron, δ -Werte [ppm] (J in Hz)

	2-H	3-H	5-H	6-H
4-Pyron (CDCl_3)	7,7 ($J = 6$)	6,33 ($J = 6$)	6,33	7,7
4-Pyron (CF_3COOD)	8,76 ($J = 6$)	7,42 ($J = 6$)	7,42	8,76

Aus der Integration läßt sich ein Prozentgehalt von etwa 70 % Mono-amino-Derivat abschätzen. Alle Versuche, die beiden Verbindungen dickschichtchromatographisch oder durch fraktionierte Kristallisation zu trennen, scheiterten. Durch Verlängerung der Reaktionszeit auf 5 Tage jedoch konnte das Salz des 3,5-Bis(dimethylaminomethylen)4-pyron 47 rein isoliert werden.

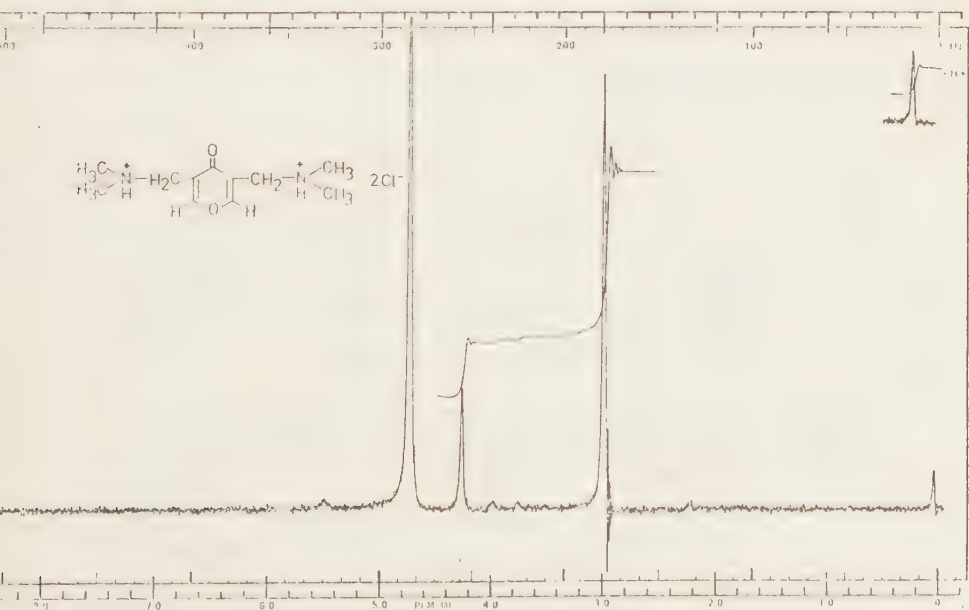


Abb. 17: ^1H -NMR-Spektrum von 47 (in D_2O)

Im IR-Spektrum der Reinsubstanz zeigen sich die Ammoniumbanden bei 2600 und 2900 cm^{-1} . Bei 1650 cm^{-1} liegt der Peak der Carbonyl-
absorption des 4-Pyronrings.

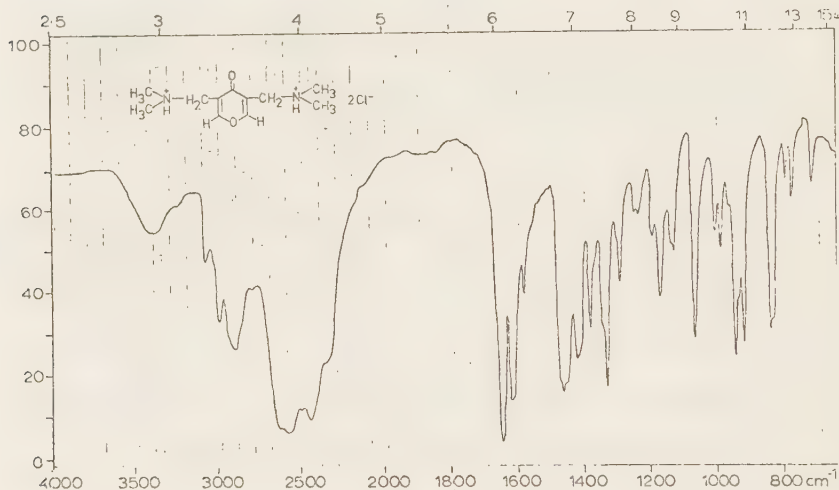
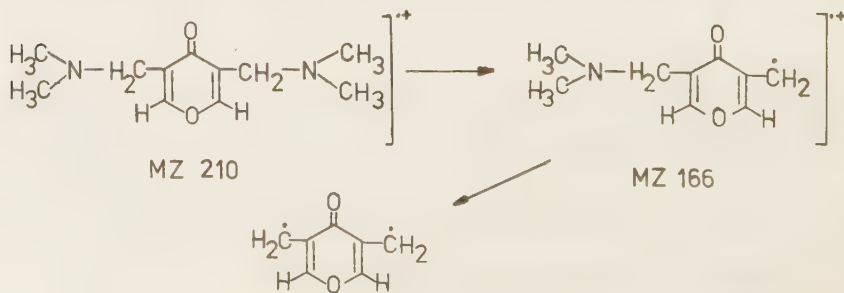


Abb. 18: IR-Spektrum von 47 (in KBr)

Da die Substanz als Bis-hydrochlorid vorliegt, ließ sich im Massenspektrum nur ein Molpeak bei $\frac{m}{e} = 210$ erkennen. Die beiden starken Peaks bei $\frac{m}{e} = 166$ und $\frac{m}{e} = 122$ rühren von der zweimaligen Eliminierung des Dimethylaminkations her.



Die Substanz absorbiert im UV bei $\lambda = 245 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 3,86$) (H_2O). In 50 proz. H_2SO_4 tritt eine bathochrome Verschiebung des Maximums um 3 nm auf ($\lambda = 248 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 3,82$); die entsprechenden Werte liegen beim 4-Pyron bei 246 nm ($\log \epsilon = 4,32$, H_2O) und 242 nm ($\log \epsilon = 4,2$, H_2SO_4).

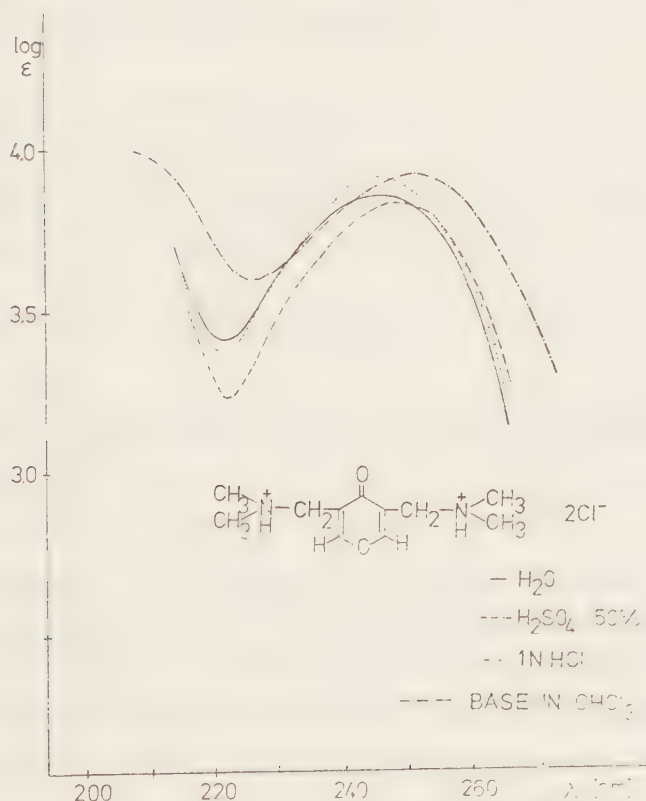
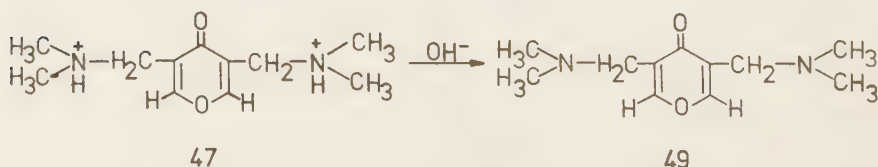


Abb. 19: UV-Spektrum von 47

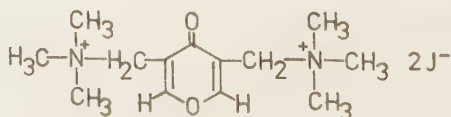
4.1. Darstellung von Base und quartärem Salz des 3,5-Bis(dimethyl-amino-methyl)4-pyrone

Salze von Mannichbasen lassen sich im allgemeinen durch Behandeln mit Alkalilauge und Extrahieren mit organischen Lösungsmitteln in ihre Basen überführen. Diese Methode konnte hier nicht angewandt werden, da der 4-Pyronring mit Alkalien unter Ringöffnung reagiert.

Es gelang jedoch, die Base von 47 durch Erhitzen des Salzes in absolutem Xylol mit trockenem gepulvertem KOH zu gewinnen. Es entstand eine farblose kristalline Verbindung, die sich innerhalb von Tagen unter Gelbfärbung und Dimethylaminentwicklung zu einem noch nicht näher charakterisierten Produktgemisch zersetzte.



Im IR-Spektrum von 49 fehlen die für die Salze charakteristischen Ammoniumbanden bei 2600 und 2900 cm^{-1} . Die $\text{-N(CH}_3)_2$ Gruppen lassen sich durch eine Bande bei 2790 und 2820 cm^{-1} erkennen ³⁶). Die Absorption der Carbonylgruppe liegt bei 1655 cm^{-1} . Das 3,5-Bis(trimethylammonium-methylen)4-Pyron konnte durch Methylieren der Base mit Methyljodid in Aceton gewonnen werden.



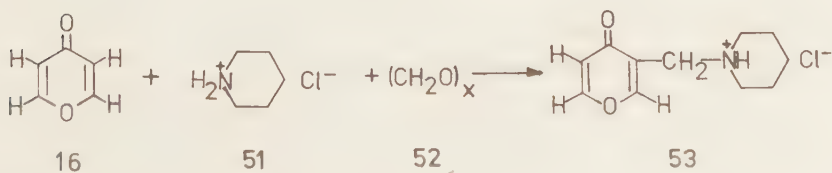
Tab. 8 ^1H -NMR-Daten, δ -Werte [ppm] des 3,5-Bis(dimethylamino-methylen)4-Pyrons, des Bis-hydrochlorids und des 3,5-Bis(trimethylammonium-methylen)4-Pyrons

	$-\text{N}(\text{CH}_3)_n$	$-\text{CH}_2-$	2,6-H
Bis-hydrochlorid (D_2O)	3,00 ($n = 2$)	4,26	8,56
Base (CCl_4)	2,20 ($n = 2$)	3,20	7,73
Bisquartäres Salz (D_2O)	3,26 ($n = 3$)	4,46	8,71

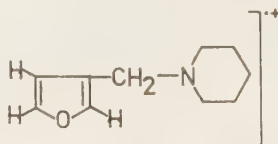
Tabelle 8 zeigt, daß die Ammoniumsalzbildung die Signale der 4-Pyrringprotonen zu tieferem Feld verschiebt.

4.2. Darstellung des 3(N-Piperidinomethyl)-4-pyrron-hydrochlorids

Bei der Umsetzung des 4-Pyrrons mit Dimethylaminhydrochlorid und Paraformaldehyd in Äthanol konnte das 3-(dimethylaminomethyl)4-pyrron nicht isoliert werden. Da beschrieben wurde, daß Piperidinhydrochlorid als Aminkomponente bei der Aminoalkylierung des Chromons ¹⁴⁾ sich reaktionsträger als andere Amine verhält, sollte die Isolierung eines Monoaminoalkylierungs-Produkts mit diesem Amin möglich sein. Tatsächlich konnte ich das 3-(Piperidino-methylen)4-pyrron, als farblose kristalline Verbindung, rein isolieren.



Das Massenspektrum zeigt bei der Massenzahl 193 den Molekülpeak der Base. Im Gegensatz zum 3,5-Bis(dimethylaminomethylen)4-pyron läßt sich hier eine CO-Abspaltung aus dem Molekülion zu einem 3-Piperidino-methylen-furan, $\frac{m}{e} = 165$, feststellen.



MZ 165

Mit der Massenzahl 109 tritt das 3-Methylenpyronradikal auf, das auch als 3,5-Bis-methylenpyronradikal im Spektrum von 44 zu erkennen ist. Das charakteristische Dehydro-piperidiniumkation das durch Verlust eines α -Wasserstoffatoms entstanden ist, bildet den Basispeak bei $\frac{m}{e} = 84$.



MZ 84

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheinen für das Proton in 5- und 6-Stellung bei $\delta = 6,65$ ppm ($J = 6$ Hz) bzw. 8,25 ppm je ein Dublett, das Signal für das olefinische Proton in 2-Stellung liegt bei $\delta = 8,46$ ppm (d, Kopplung mit dem 6-H Proton ($J = 1$ Hz)). Das scharfe Singulett bei $\delta = 4,26$ ppm ist den Methylenprotonen zuzuordnen. Die breiten Multipletts für 4H bzw. 6H bei $\delta = 3,3$ und 1,8 ppm gehören zu den Protonen des Piperidiniumringes.

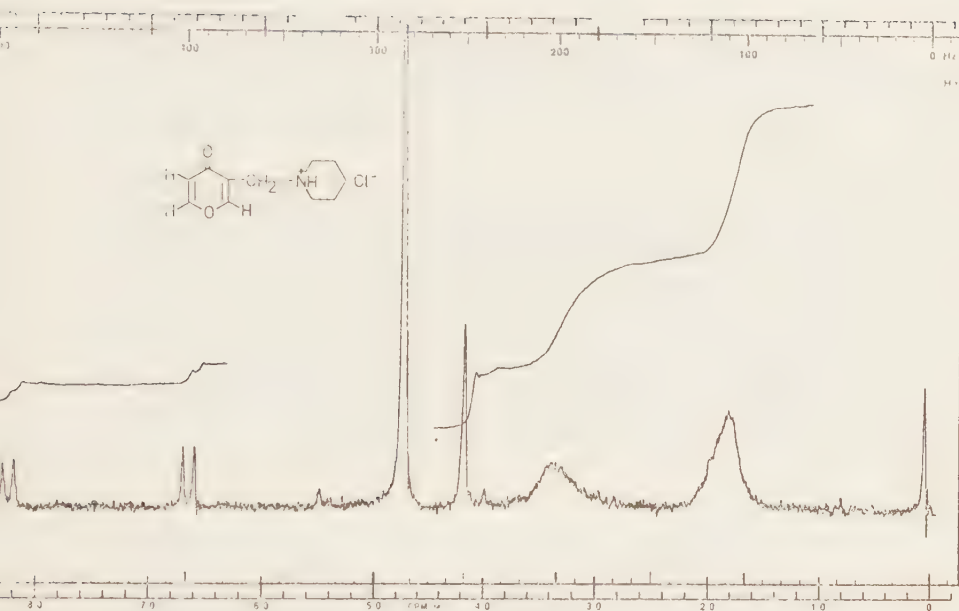


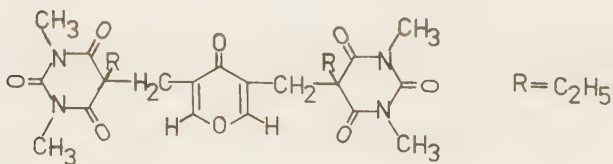
Abb. 20: ^1H -NMR-Spektrum von 53 (in D_2O)

4.3. Umsetzung des 3,5-Bis(dimethylamino-methyl)4-pyrone mit 5-Äthyl-N,N-dimethylbarbitursäure

Da das 3-(Dimethylammonium)4-benzopyron in guten Ausbeuten mit CH-aciden Verbindungen unter Dimethylamin-Eliminierung reagierte, versuchte ich, ob 47 mit einer CH-aciden Verbindung zu 3,5 Bis-substituiertem 4-Pyron reagierte. Als CH-acide Verbindung wählte ich 5-Äthyl-N,N-dimethylbarbitursäure, die in Äther leicht löslich ist und sich nach Beendigung der Reaktion leichter abtrennen lassen sollte. Da 4-Pyron leicht mit Dimethylamin reagierte, wurde ein kräftiger Stickstoffstrom durch die Xylol-Lösung geleitet. Eine Gelbfärbung der Reaktionslösung wies auf eine Ringöffnung hin.

Nach Aufarbeiten des Reaktionsansatzes und Umkristallisieren hinterblieb eine farblose kristalline Substanz. Das Massenspektrum zeigt einen Molekularpeak bei $\frac{m}{e} = 488$.

Das ^1H -NMR-Spektrum von 54 zeigt bei $\delta = 7,4$ ppm ein Singulett für die olefinischen Protonen in 2-, bzw. 6-Stellung. Bei 3,33, 3,30, 3,20 und 3,17 ppm liegen 4 Signale (s, 3H), die den NCH_3 -Gruppen der Barbitursäure zuzuordnen sind. Die beiden CH_2 -Gruppen erscheinen bei 1,56 ppm. Die Äthylgruppensignale sind bei 1,9 ppm (q, 2H) bzw. bei 1,0 ppm (t, 3H) zu erkennen.



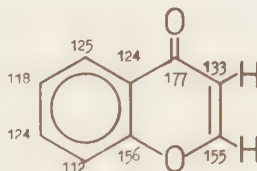
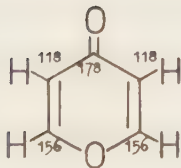
5. Reaktionen von CH-aciden Verbindungen mit vinylogen Säureamiden

5.1. Allgemeine Betrachtungen

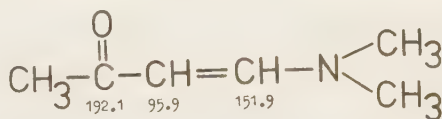
4-Pyrone können wie gezeigt als vinyloge Ester mit nucleophilen Reagentien in 2- bzw. 6-Stellung reagieren und mit elektrophilen Reagentien in 3- bzw. 5-Stellung. Ich untersuchte nun auch das Verhalten vinyloger Säureamide gegenüber Carbanionen sowie Carbenium-Immonium-Ionen. Als vinyloge Säureamide setzte ich 4-Pyridon, 2,6-Dimethylpyridon, 4-Chinolon und - zum Vergleich - offenkettige Enaminoketone ein.

^{13}C -NMR-Spektren von 4-Pyronen zeigen den Zusammenhang zwischen chemischer Verschiebung und Elektronendichte am betreffenden C-Atom und ermöglichen damit eine Voraussage zum Verhalten dieser Verbindungen gegenüber nucleophilen und elektrophilen Reagentien.

δ -Werte [ppm] Spektrum in CDCl_3 aufgenommen

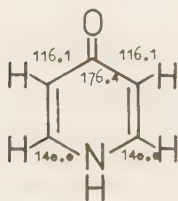


Vergleichbare Zusammenhänge sind von Kozerski und Dabrowski ³⁷⁾ bei offenkettigen Enaminoketonen gefunden worden, z. B. beim 1-Dimethyl-amino-buten(1)-on(2):

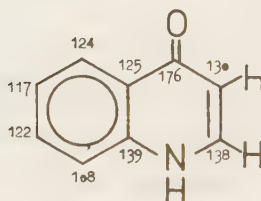


55

Eigene Untersuchungen an 4-Pyridonen ergaben Werte, die den 4-Pyronwerten entsprechen.



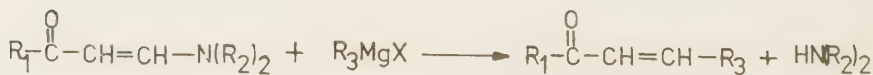
56



57

5.2. Literatur

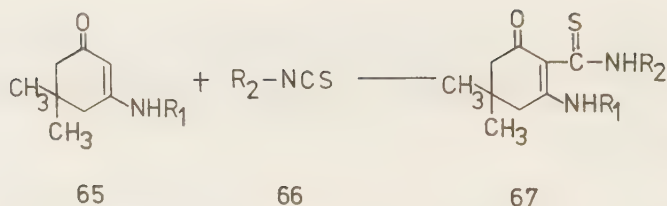
Von Benary wurde die Reaktion von Enaminoketonen mit Grignard-Reagentien beschrieben ³⁹⁾, wobei die Dialkylaminogruppe gegen eine Alkylgruppe ausgetauscht wurde.



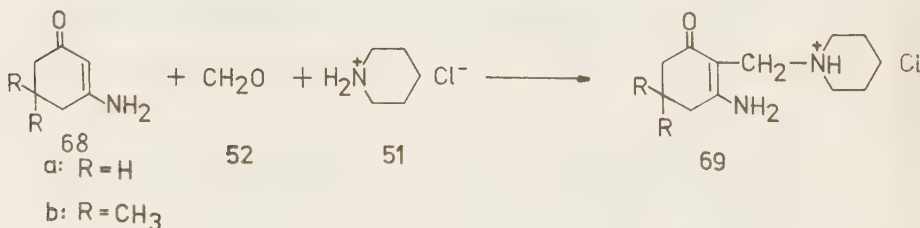
58

59

60

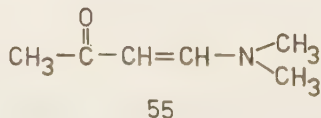


Auch durch Carbenium-Immonium-Ionen können Enaminoketone in α -Stellung angegriffen werden. Roth und Hagen konnten mit dem Enamin des Dihydroresorcins eine Mannich-Reaktion durchführen ⁴³⁾:

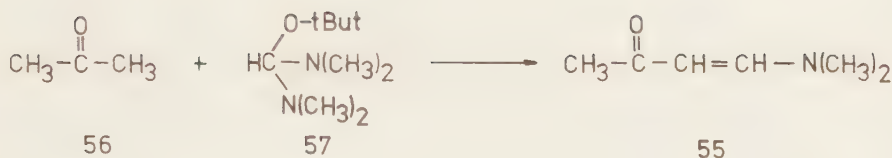


5.3. Reaktionen mit Carbanionen

Als Enaminoketon-Modell wählte ich das 1-Dimethylamino-buten(1)-on(2)



55 ist in der Literatur beschrieben und läßt sich aus Aceton durch Reaktion mit Bis-dimethylamino-t-butoxy-methan 57 (Aminalester) darstellen ⁴⁴⁾.



Das ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) der Substanz 55 spricht eindeutig für die Enaminoketonstruktur: $\delta = 2,06$ ppm (s, CH_3), $2,95$ ppm (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), $5,03$ ppm (d, α -H, ($J = 12$ Hz)), $7,46$ ppm (d, β -H, ($J = 12$ Hz)).

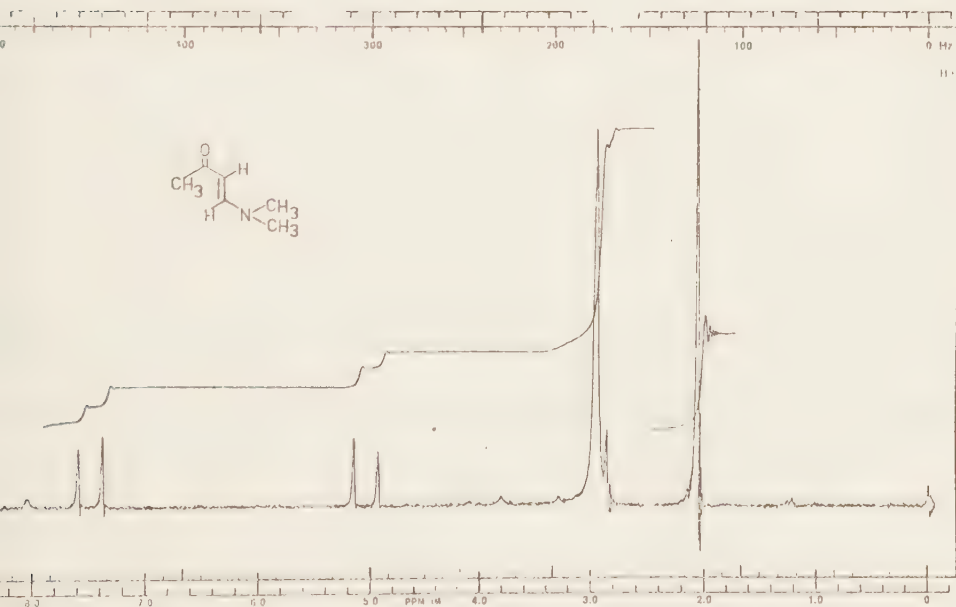
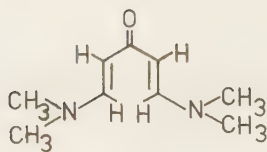


Abb. 21: ^1H -NMR-Spektrum von 55 (in CDCl_3)

Aus den Reaktionsrückstand erhielt ich durch Kugelrohrdestillation eine geringe Menge des doppelt umgesetzten Produkts, also ein 1,5-Bis-dimethylamino-1,4-pentadien-3-on ⁴⁷⁾.



58

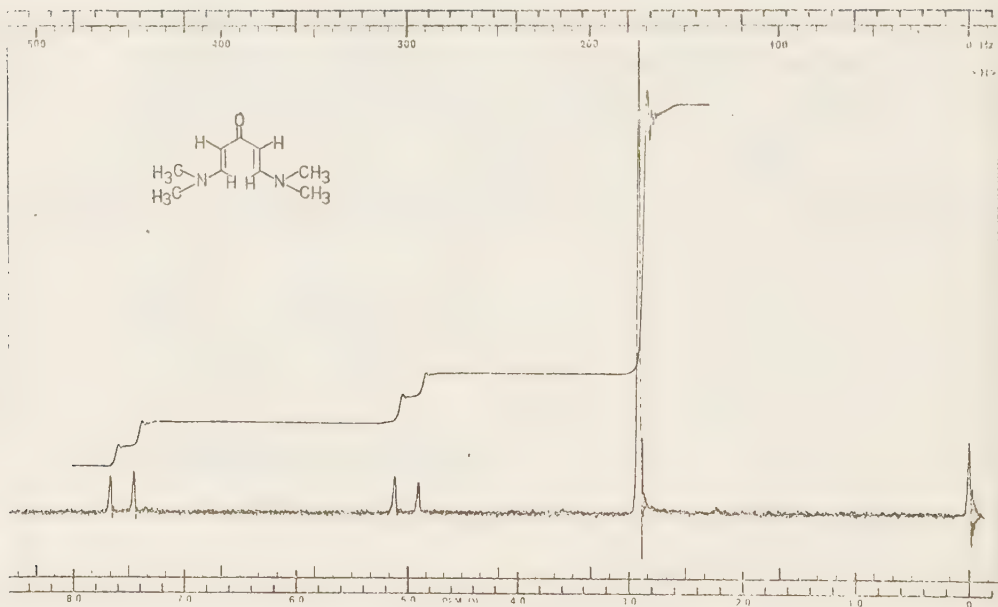
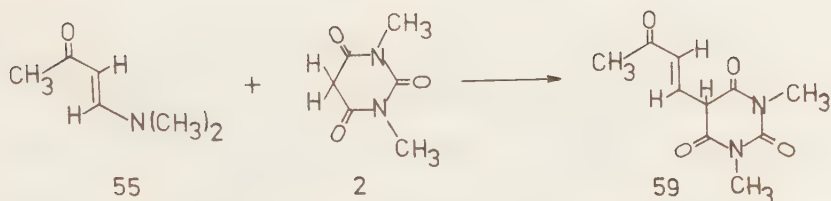


Abb. 22: ¹H-NMR-Spektrum von 58 (in CDCl₃)

Die Umsetzung des Enaminoketons 55 mit N,N-Dimethylbarbitursäure gelang bei Raumtemperatur ohne Katalysator in absolutem Dioxan.



Das UV-Spektrum (CHCl_3) der schwach gelben Verbindung 59 zeigt ein Maximum bei 383 nm ($\log \epsilon = 4,33$).

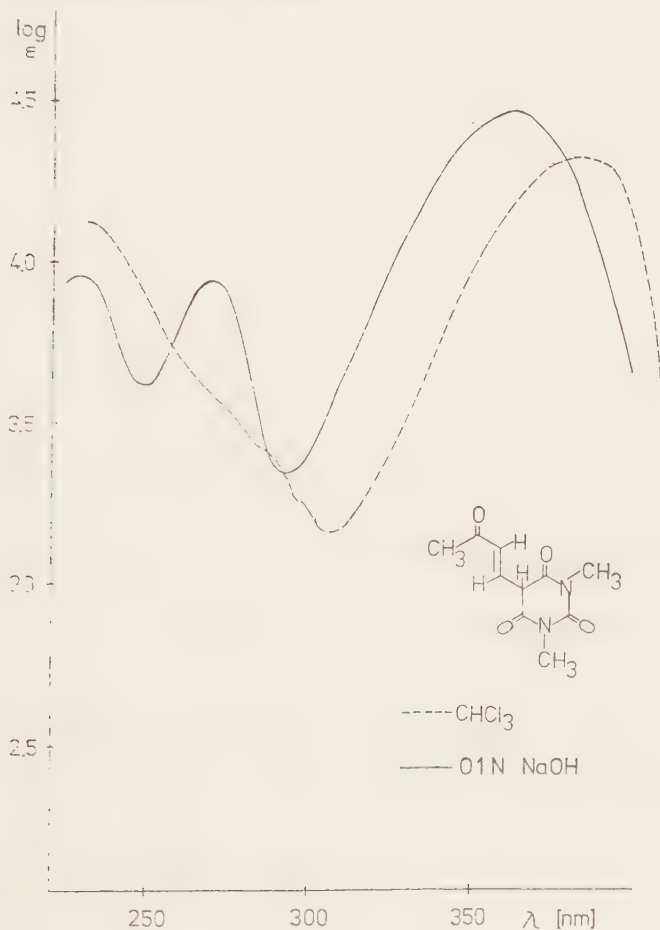


Abb. 23: UV-Spektrum von 59

^1H -NMR-Spektrum von 59 (CDCl_3): $\delta = 2,28 \text{ ppm}$ (s, CH_3), $3,31 \text{ ppm}$ (N- CH_3 -Protonen (6H), $7,31 \text{ ppm}$ (d, $\alpha\text{-H}$, $J = 14 \text{ Hz}$), $8,48 \text{ ppm}$ (d, $\beta\text{-H}$, $J = 14 \text{ Hz}$) - die Signale der olefinischen Protonen werden durch den Einfluß der Barbitursäurecarbonylgruppen zu tieferem Feld verschoben.

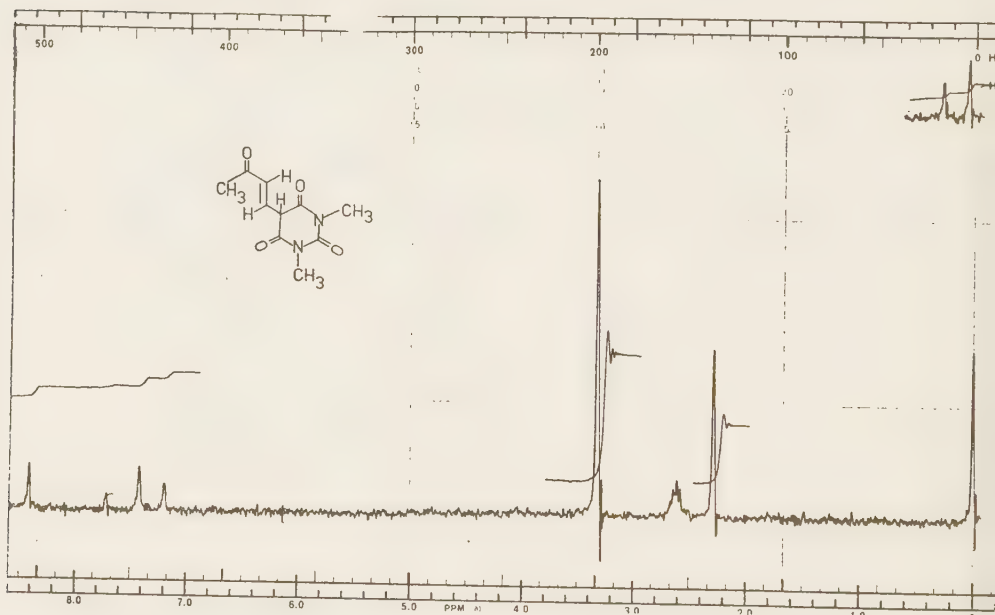
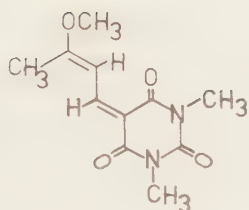
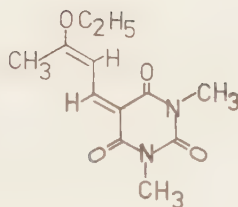


Abb. 24: ^1H -NMR-Spektrum von 59 (in CDCl_3)

Beim Erwärmen von 59 in Methanol oder Äthanol bildeten sich die entsprechenden Enoläther 60 und 61.



60



61

Das UV-Spektrum von 60 zeigt ein Absorptionsmaximum bei 368 nm ($\log \epsilon = 4,53$), 61 bei 374 nm ($\log \epsilon = 4,52$).

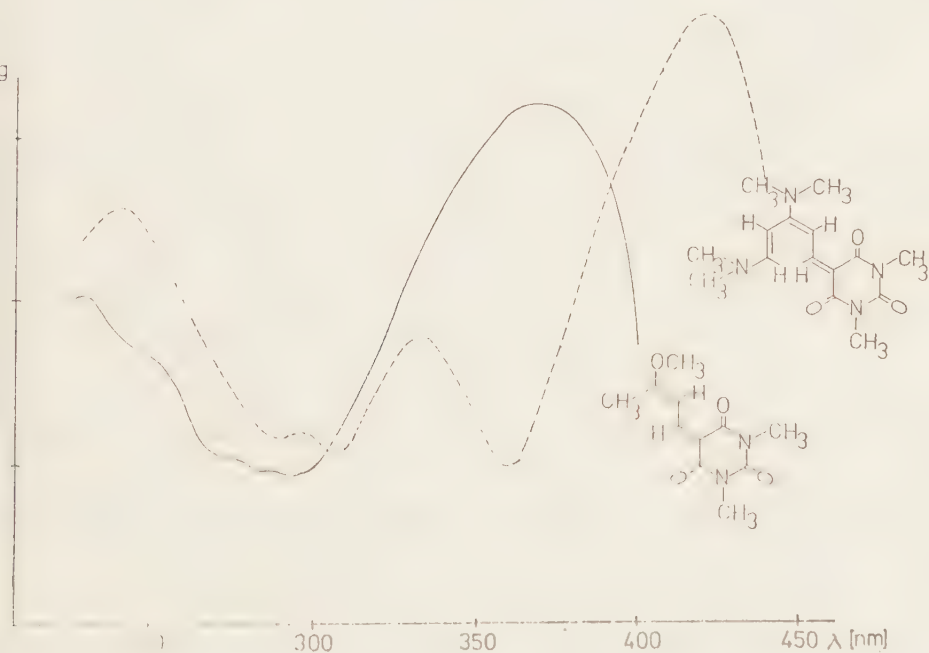


Abb. 25: UV-Spektrum von 60 und 65 (in CH_3OH)

Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) der Verbindungen 60 und 61 zeigen sich keine Änderungen in den chemischen Verschiebungen gegenüber dem Spektrum der Verbindung 59. Hinzu kommt bei 60 ein Signal (3H) bei $\delta = 3,93$ ppm, das der Enoläthergruppe zuzuordnen ist. Für die Äthylgruppe in Verbindung 61 erscheint ein Quartett für die OCH_2 -Gruppe bei 4,13 ppm und ein Triplett für die $-\text{CH}_3$ -Gruppe bei 1,43 ppm.

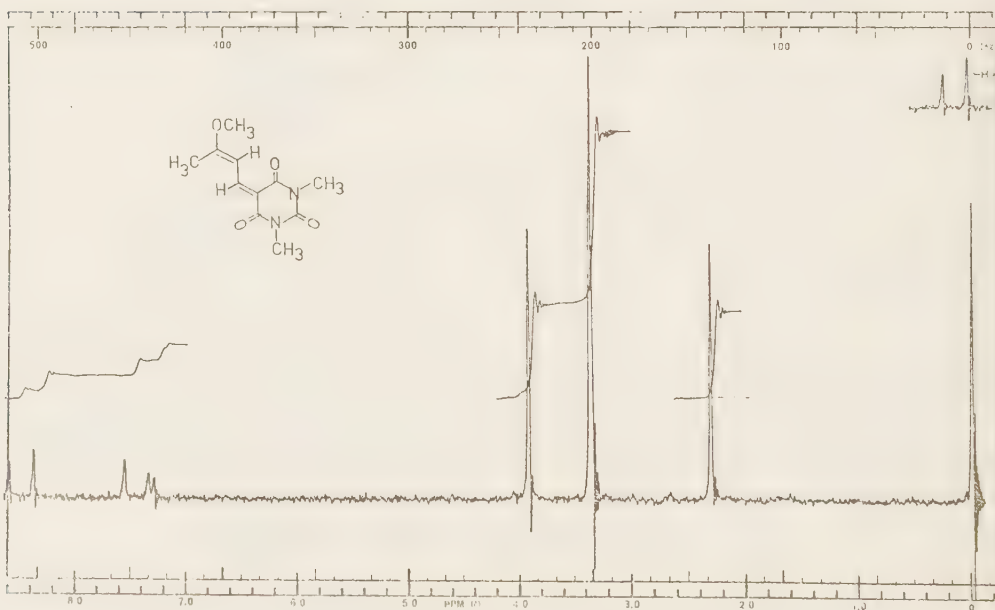


Abb. 26: ^1H -NMR-Spektrum von 60 (in CDCl_3)

5.4. Umsetzungen mit 60

Verbindung 60 ließ sich mit Pd/C in Eisessig hydrieren. Das in Chloroform gemessene Spektrum der farblosen kristallinen Verbindung 62 zeigt ein Maximum bei $\lambda = 234$ ($\log \epsilon = 3,6$).

Im ^1H -NMR-Spektrum von 62 sind die Signale für die olefinischen Protonen verschwunden, dafür läßt sich bei $\delta = 1,08$ ppm ein Dublett für die 4'-Methylgruppe beobachten; bei 1,5 ppm (2H) und 2,2 ppm (2H) liegen die Signale (t) für die 2 Methylengruppen, die durch die Hydrierung entstanden sind; das Signal für die OCH_3 -Gruppe liegt bei 3,13 ppm. Die beiden übrigen Protonen absorbieren im Bereich der N- CH_3 -Signale der Barbitursäure (3,26 ppm).

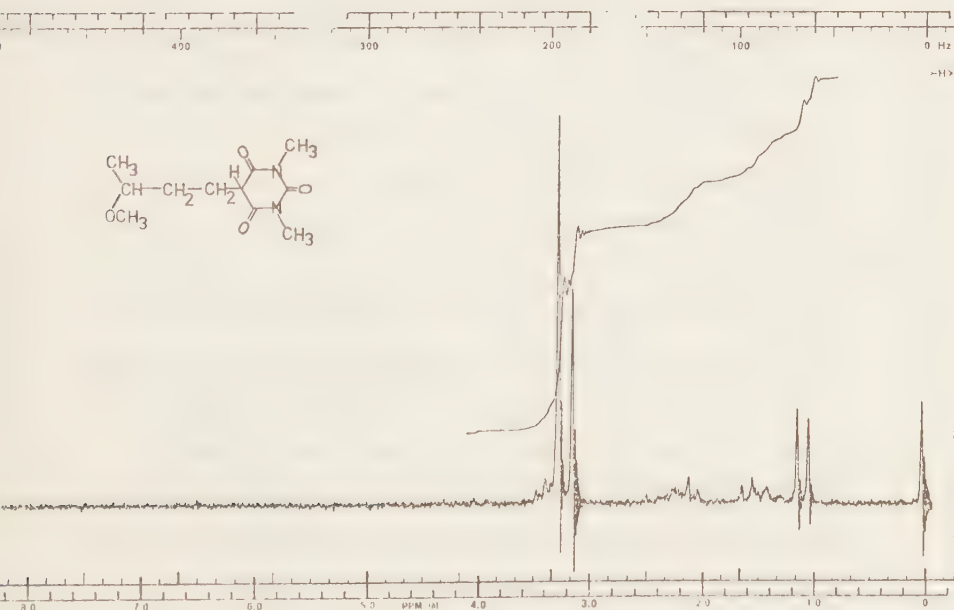
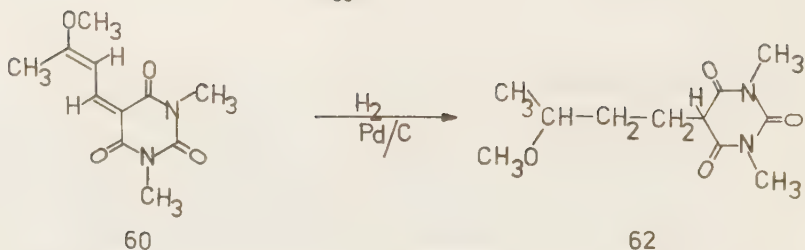
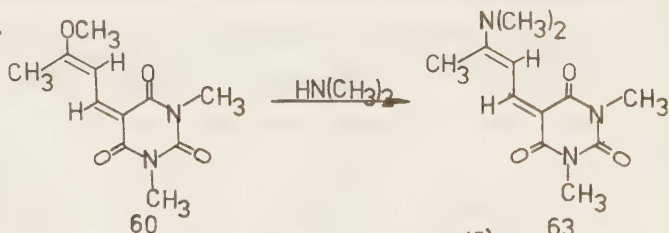


Abb. 27: ^1H -NMR-Spektrum von 62 (in CDCl_3)



Verbindung 60 sollte sich als vinyloger Ester in ein vinyloges Säureamid überführen lassen. Durch Lösen der Verbindung in Äthanol und Einleiten von Dimethylamin entstand tatsächlich quantitativ 63.



Während 60 als elektroneutraler Oxonolfarbstoff ⁴⁵⁾ bezeichnet werden kann, liegt in 63 ein ladungsneutraler Merocyaninfarbstoff vor ⁴⁵⁾. Den Donoreigenschaften der Dimethylaminogruppe zufolge ist das Absorptionsmaximum dieser Verbindung im Vergleich zum Spektrum von 60 bathochrom verschoben. $\lambda = 240 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,09$) $\lambda = 420 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,78$). Spektrum siehe Seite 69.

Da die Dimethylaminogruppe im Enaminoketon 55, wie gezeigt, sehr leicht gegen eine CH-acide Verbindung auszutauschen ist, lag es nahe, auf diesem Wege Verbindungen dazustellen, die den aus 4-Pyron mit CH-aciden Verbindungen hergestellten Substanzen - z. B. der aus 4-Pyron und Malodinitril dargestellten Substanzen (siehe Seite 46 und 83) - gleichen oder ähnlich sind.

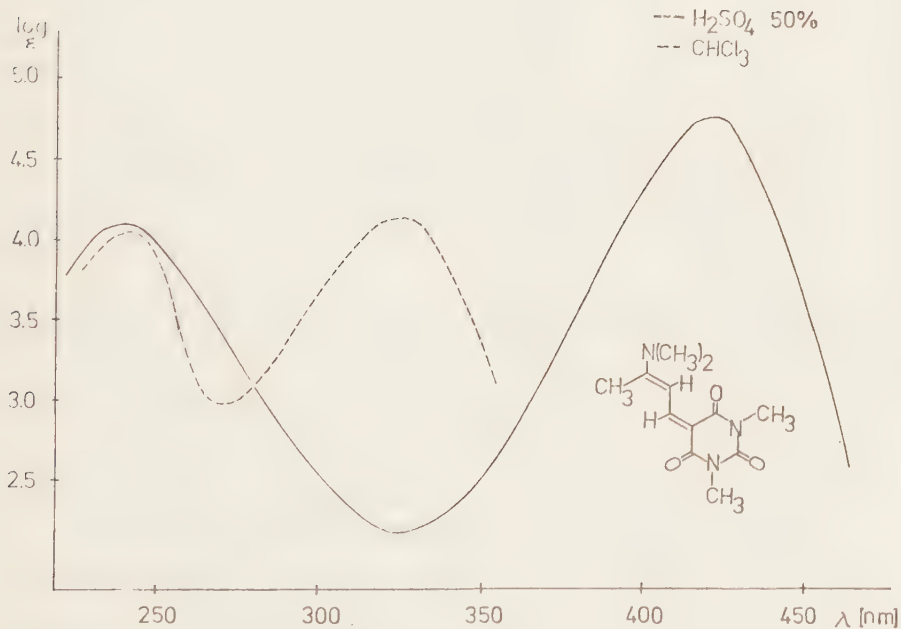
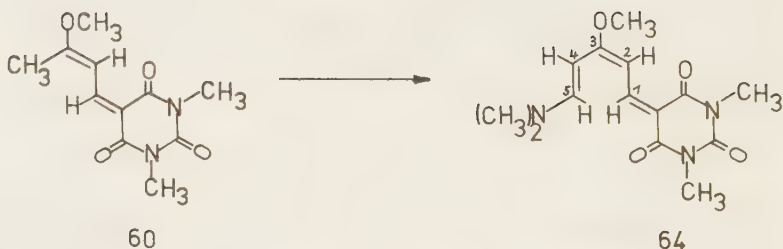


Abb. 28: UV-Spektrum von 63

Der chemischen Verschiebung der Methylgruppe im ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 60 nach sollte die CH-Acidität dieser Gruppe ausreichend sein, um mit Formamidacetal die Dimethylaminomethylenverbindung 64 zu bilden. Die Umsetzung bestätigt diese Vermutung, sie verlief in guten Ausbeuten und Bildung des Merocyaninfarbstoffes 64.



Das UV-Spektrum in (CHCl_3) von 64 zeigt 3 Absorptionsmaxima, und zwar bei 248 nm ($\log \epsilon = 4,17$), 325 nm ($\log \epsilon = 3,94$) und 497 nm ($\log \epsilon = 5,32$).

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) der Verbindung 64 beweist die trans-Stellung der Wasserstoffatome in 1- und 2- bzw. 4- und 5-Stellung. Das Signal für das olefinische Proton am Kohlenstoffatom 1 erscheint bei $\delta = 8,53$ ppm als Dublett (d, 1-H, $J = 14$ Hz); mit der gleichen Kopplungskonstante liegt bei 7,45 ppm das Proton am Kohlenstoffatom 2. Die beiden olefinischen H-Atome in 4- und 5-Stellung koppeln mit $J = 12$ Hz und liegen bei 5,56 bzw. 7,5 ppm. Bei 4,00 ppm, bei $\delta = 3,36$ ppm und bei $\delta = 3,1$ ppm sind Singulett für die O- CH_3 -Gruppe, die N(CH_3)-Gruppen (Barbitursäure) und die N(CH_3)₂-Gruppe der Aminomethylengruppierung zu beobachten.

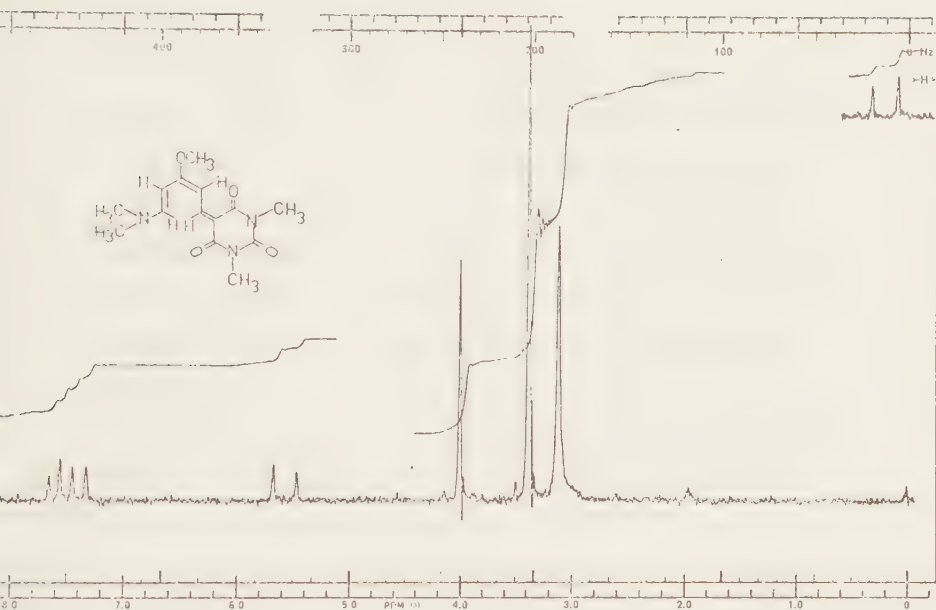
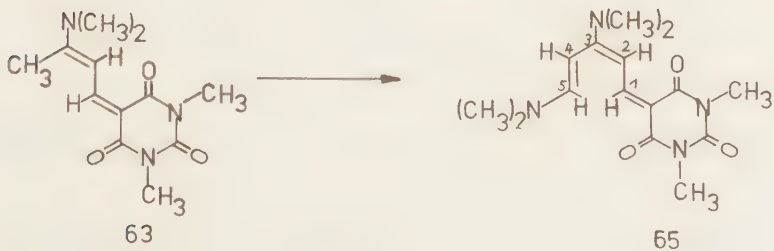


Abb. 29: ^1H -NMR-Spektrum von 64 (in CDCl_3)

Ebenso wie Verbindung 60 reagierte auch Verbindung 63 mit Formamidacetal, wobei 65 entstand.



Das UV-Spektrum (CHCl_3) dieses Merocyaninfarbstoffes - ein N-Analoges von 64 - zeigt das Hauptmaximum bei 421 nm ($\log \epsilon = 4,82$). Die übrigen Maxima liegen bei 241 nm ($\log \epsilon = 4,21$) und bei 333 nm ($\log \epsilon = 3,80$).

Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) der Verbindung 65 erscheint bei $\delta = 3,36$, bei 3,23 und 3,06 ppm Singulett für je 6 Protonen. Das erste Signal ist den $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppen der Barbitursäure zuzuordnen; die Dimethylaminogruppe am C-Atom 3 liegt wahrscheinlich bei 3,06 ppm. Das Signal des olefinischen Protons am C-Atom erscheint bei $\delta = 7,28$ ppm und koppelt mit dem Proton am C-Atom (7,78 ppm, $J = 14$ Hz). Die C_4 - und C_5 -Protonen koppeln mit 12 Hz ($\delta = 4,81$ bzw. 7,18 ppm).

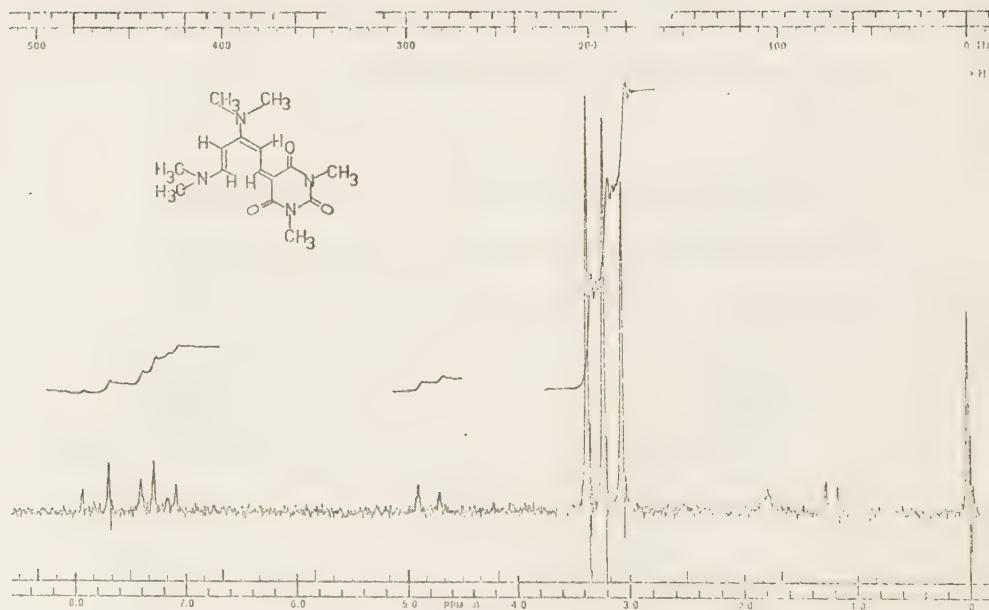
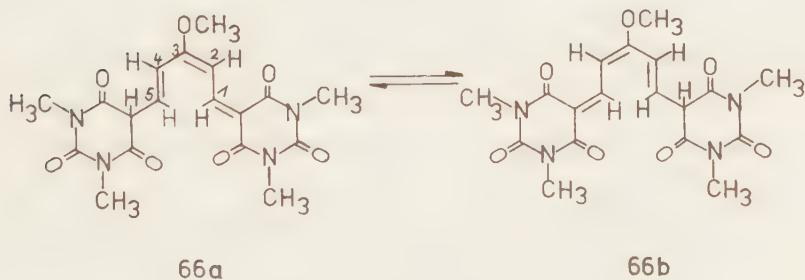


Abb. 30: ^1H -NMR-Spektrum von 65 (in CDCl_3)

Da Enamine durch Erhitzen mit CH-aciden Substanzen in einem basischen Lösungsmittel unter Amin-Eliminierung reagieren können ⁴⁶⁾, sollte aus 64 mit N,N-Dimethylbarbitursäure unter Dimethylaminentwicklung 66 ergeben können. Es zeigte sich, daß die Chinolinlösung der Substanz 64 bei Zugabe von N,N-Dimethylbarbitursäure tief violett wurde. Nach Aufarbeiten konnten schwarze Kristalle gewonnen werden, die im Massenspektrum einen Molekularpeak von $\frac{m}{e} = 404$ zeigten. Demnach war tatsächlich entstanden. Das ¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO) weist im aromatischen Bereich 2 Dubletts bei $\delta = 7,58$ und $8,28$ ppm (J = 14 Hz) für 4 Protonen auf. Danach haben jeweils 2 Protonen die gleiche chemische Verschiebung, und zwar die Protonen in 2,4- und 1,5-Stellung. Das ist durch folgendes Gleichgewicht zu erklären:



Das Signal für die -OCH₃-Gruppe erscheint als Singulett bei $\delta = 3,96$ ppm. Die -N(CH₃)-Gruppen der Barbitursäure liegen aufgespalten bei $3,2$ ppm.



Abb. 31: ^1H -NMR-Spektrum von **66** (in d_6 -DMSO)

Das UV-Spektrum (CH_3OH) zeigt 4 Absorptionsmaxima, bei 556 nm ($\log \epsilon = 5,52$), 358 nm ($\log \epsilon = 5,05$), 312 nm ($\log \epsilon = 5,07$) und bei 255 nm ($\log \epsilon = 5,03$).

5.5. Umsetzung von 1-Dimethylamino-2-buten-3-on 55 mit Malodinitril

Bei der Umsetzung von 55 mit Malodinitril in Dioxan erhielt ich eine gelbe Substanz 67, deren Lösungen fluoreszierten. Die Summenformel $C_9H_{13}N_3O$ zeigt, daß die Verbindung aus je einem Äquivalent Malodinitril und 55 entstanden war.

Das 1H -NMR-Spektrum (in d_6 -DMSO) zeigt je ein Singulett bei $\delta = 2,20$ ppm (CH_3) und 3,30 ppm ($(NCH_3)_2$), zwei Dubletts für je zwei olefinische Protonen bei 5,27 und 7,92 ppm ($J = 12$ Hz) und bei 6,8 ppm ein breites Signal (OH oder NH). Das IR-Spektrum zeigt bei 2200 cm^{-1} eine Nitrilbande. Dem Massenspektrum nach kann es sich nicht um ein Ammoniumsalz handeln.

Durch Erhitzen des Reaktionsproduktes mit 3n HCl entstand eine kristalline Substanz, deren UV-Spektrum ($CHCl_3$) Maxima bei 236 nm ($\log \epsilon = 3,88$) und 337 nm ($\log \epsilon = 4,03$) aufweist und deren IR-Spektrum eine Nitrilbande bei 2230 cm^{-1} zeigt.



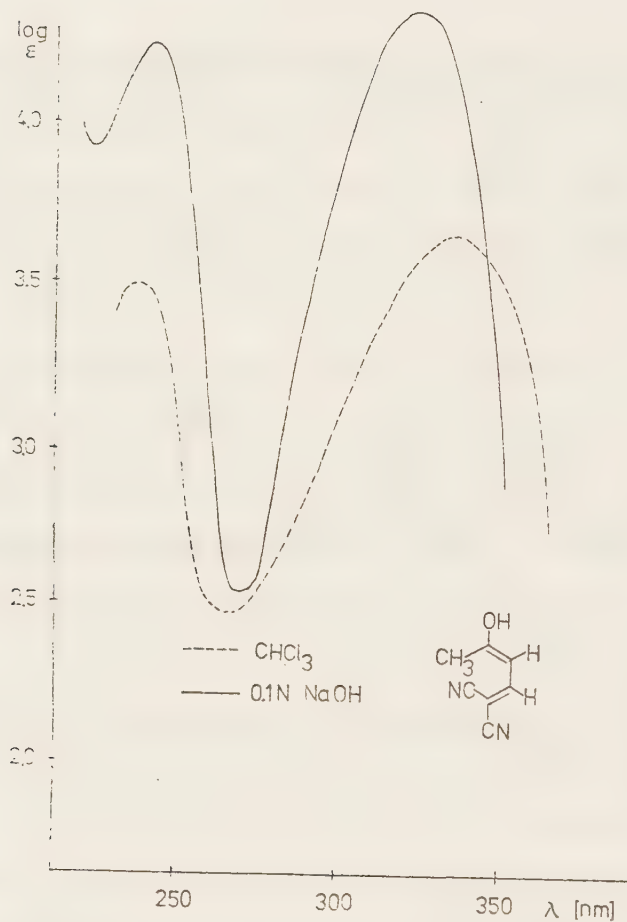


Abb. 32: UV-Spektrum von 68

Im ^1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO) fällt ein breites Signal (1H, austauschbar mit D_2O) bei $\delta = 12,42$ ppm auf. Signale für olefinische Protonen bei 6,23 ppm und 8,03 ppm (d,d, $J = 8$ Hz), ferner ein Singulett bei 2,32 ppm lassen darauf schließen, daß 68 entstanden ist.

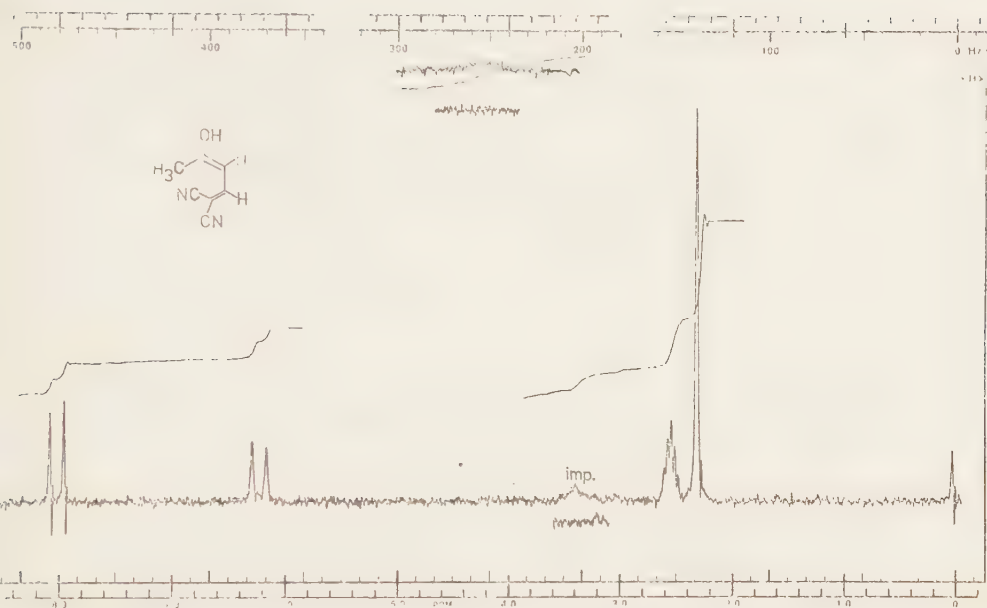
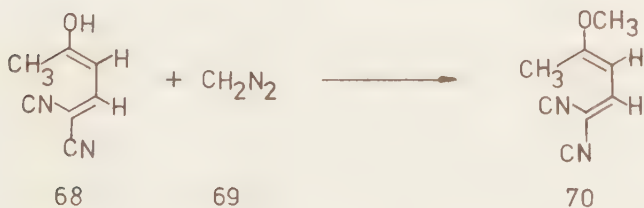


Abb. 33: ¹H-NMR-Spektrum von 68 (in CDCl₃)

68 ließ sich als vinyloge Carbonsäure mit Diazomethan methylieren, wobei sich 70 in guten Ausbeuten und nach Sublimation in hoher Reinheit gewinnen ließ.



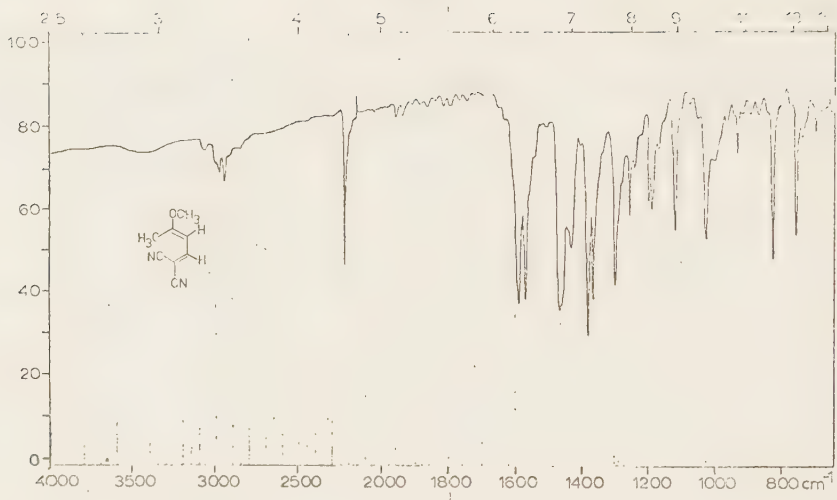
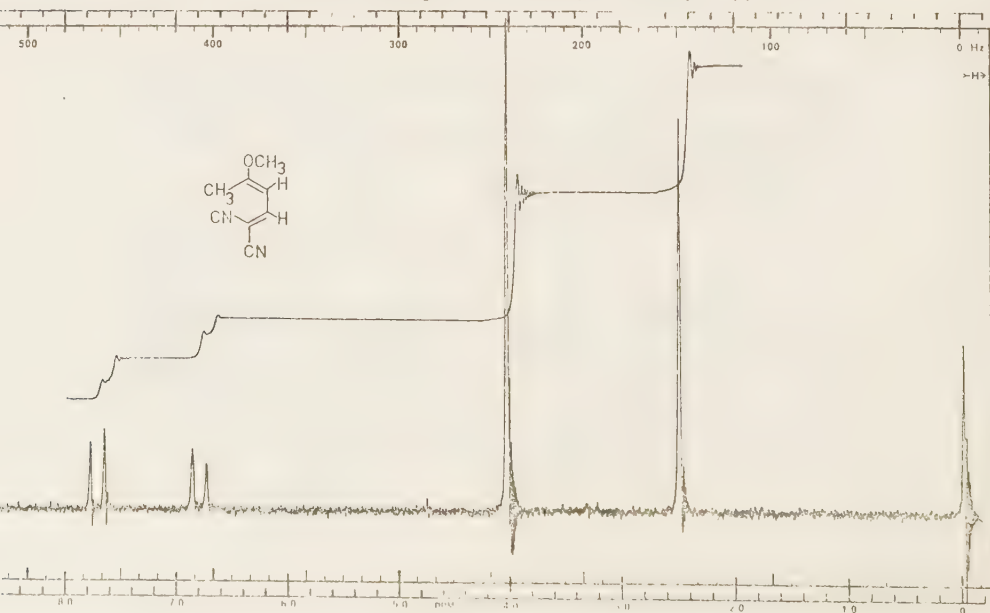


Abb. 34: IR-Spektrum von 70 (in KBr)

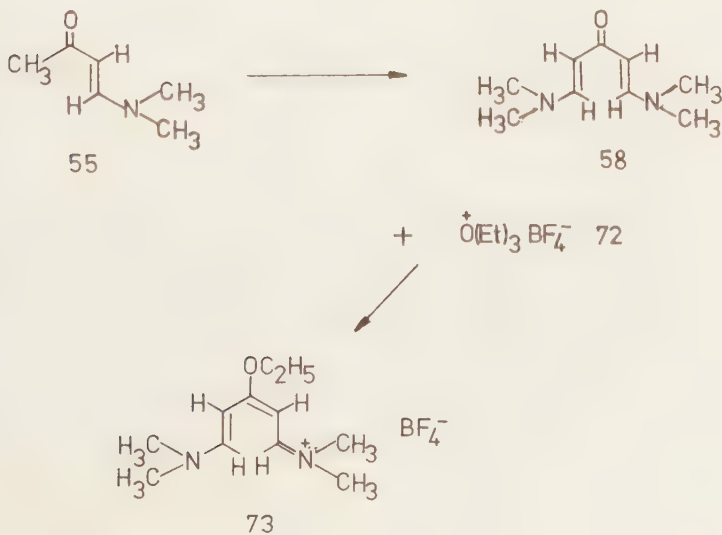
Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CCl_4) der Verbindung 70 zeigt zwei Signale für je 3 Protonen bei $\delta = 2,47$ ppm und $4,02$ ppm, die zur CH_3 - bzw. OCH_3 -Gruppe gehören. Die Dubletts ($J = 8$ Hz) für die olefinischen Protonen liegen bei $\delta = 6,80$ und $7,73$ ppm.



Die Umsetzung von 70 mit Formamidacetal führt unter Nebenproduktbildung und in schlechten Ausbeuten zu 71 .



Ich versuchte deshalb eine Verbindung des Typs 71 auf anderem Weg darzustellen und setzte 55 mit Aminalester um. Das 1,5-Bis-(dimethylamino)-1,4-pentadien-3-on 58 entstand in guter Ausbeute. Die gleiche Verbindung läßt sich auch aus 4-Pyron mit Dimethylamin darstellen ⁴⁷⁾, jedoch ist dieser Weg umständlicher und die Ausbeuten sind schlechter, vor allem der 4-Pyronsynthese wegen. 58 reagierte mit Triäthyl-oxonium-tetrafluoroborat zu 73 .



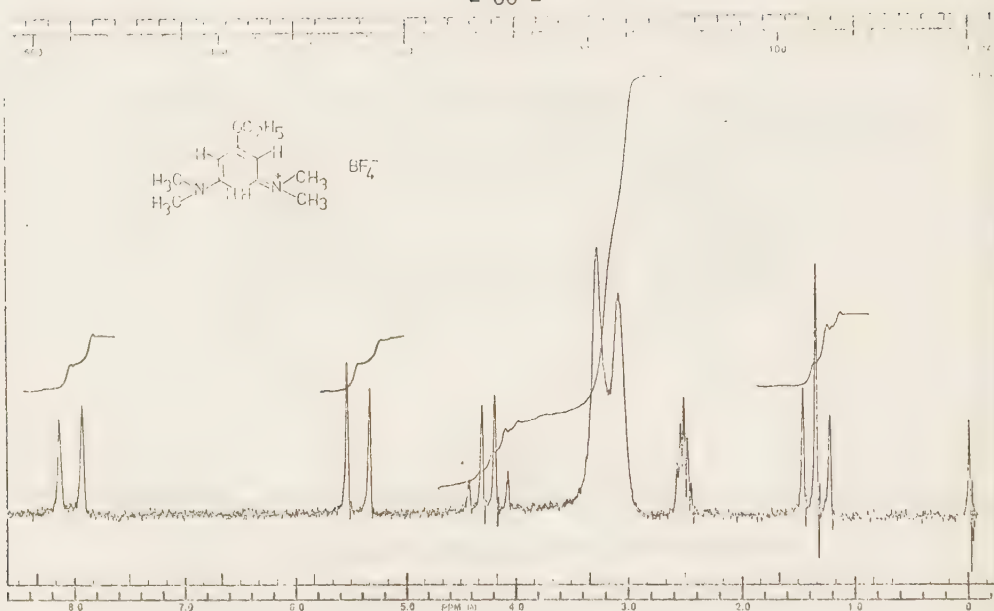
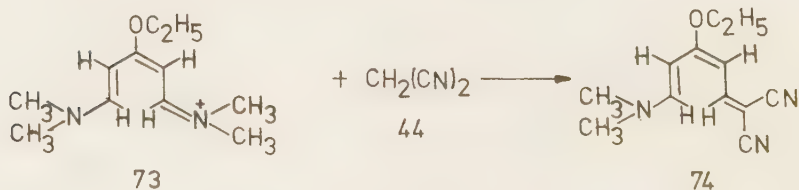


Abb. 36: ^1H -NMR-Spektrum von 73 (in d_6 -DMSO)

Beim Erhitzen von 73 in absolutem THF/Triäthylamin mit Malodinitril wurde eine Dimethylaminogruppe ausgetauscht und es entstand 74 in Form roter Kristalle.



Das UV-Spektrum von 74 (CHCl_3) zeigt 4 Maxima bei $\lambda = 462 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,75$), $\lambda = 310$ ($\log \epsilon = 3,79$), $\lambda = 276$ ($\log \epsilon = 4,0$), $\lambda = 214$ ($\log \epsilon = 3,88$).

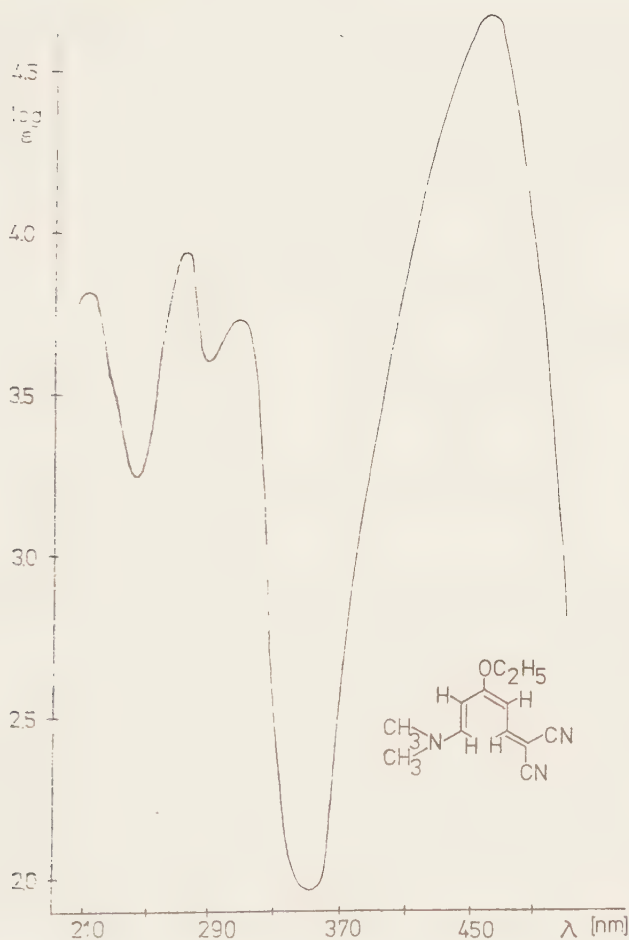


Abb. 37: UV-Spektrum von 74 (in CHCl_3)

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) der Verbindung 74 erscheint die Äthylgruppe mit Signalen bei $\delta = 1,40$ und $4,10$ (t, qu). Das Signal der Dimethylaminogruppe liegt bei $3,07$ ppm (s). Signale bei $7,40$ (d) und $5,12$ (d) sowie bei $5,67$ (d) und $7,73$ (d) (J = jeweils 12 Hz) sind den Protonen in 5-, 4-, 2- und 1-Stellung zuzuordnen.

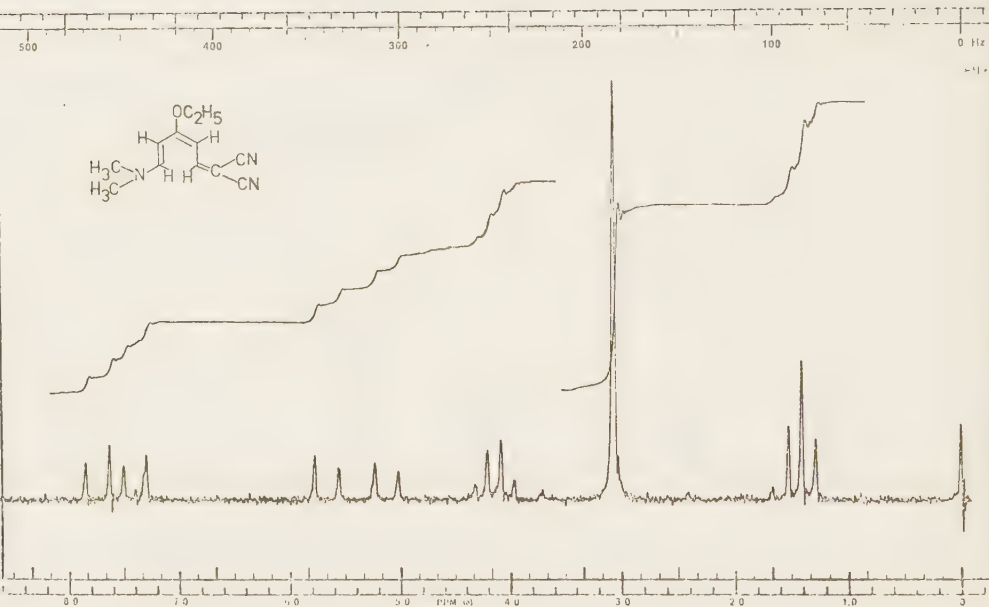


Abb. 38: ^1H -NMR-Spektrum von 74 (in CDCl_3)

Setzt man Verbindung 73 in Chinolin mit Malodinitril um, so entstand eine tiefrote Lösung, aus der sich nach dem Aufarbeiten säulenchromatographisch 2 Fraktionen erhalten ließen. Fraktion 1 enthielt 74, während Fraktion 2 aus einer roten Verbindung bestand, deren Massenspektrum einen Molekularpeak bei $\frac{m}{e} = 238$ zeigt.

An Hand der C,H,N-Analyse und des Massenspektrums ist der Verbindung (in Fraktion 2) die Struktur 75 zuzuordnen. Das UV-Spektrum (CH_3OH) zeigt Absorptionsmaxima bei $\lambda = 525 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 5,89$), $\lambda = 344 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,9$), $\lambda = 333 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,86$), $\lambda = 304 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 5,20$) (vgl. Verbindung 46, Seite 46).

Das IR-Spektrum zeigt bei 2200 cm^{-1} die charakteristische Nitrilbande. Die Absorption der Nitrilgruppen ist durch Konjugation zu niedrigeren Wellenzahlen verschoben.

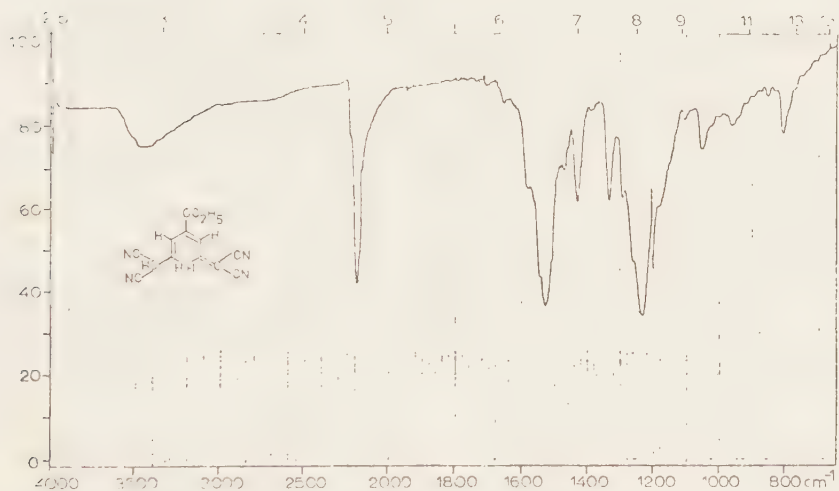
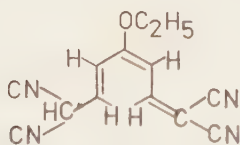


Abb. 39: IR-Spektrum von 75 (in KBr)



75

6. Mannich-Reaktionen von vinylogen Säureamiden

Da Enaminoketone in 2-Stellung mit Elektrophilen reagieren können (siehe Kap. 5.2.) und Mannich-Reaktionen von Enaminen beschrieben wurden, nahm ich an, daß sich 1-Dimethylamino-3-(o-hydroxyphenyl)-propen(1)-3-on 76 mit Formaldehyd/Dimethylaminhydrochlorid in Alkohol umsetzen lassen würde.

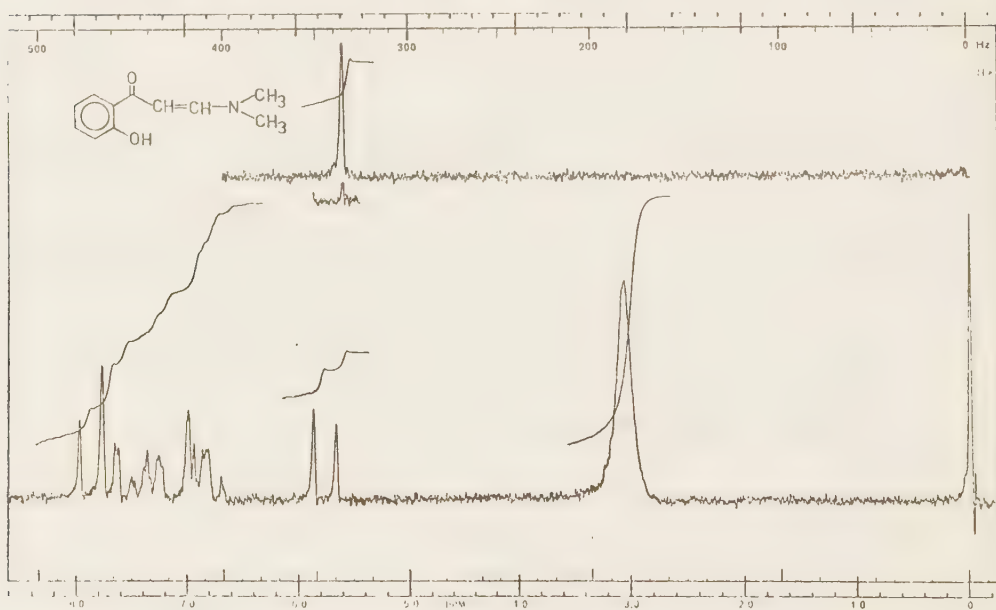
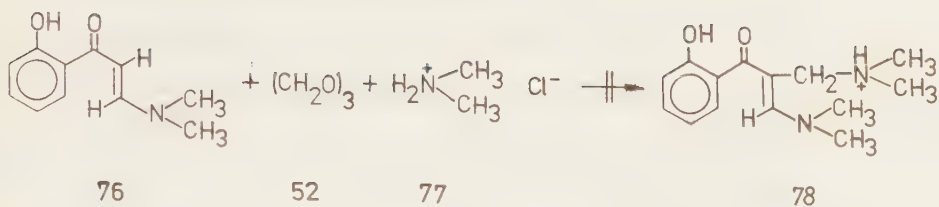


Abb. 40: ^1H -NMR-Spektrum von 76 (in CDCl_3)

Nach dem Aufarbeiten des Reaktionsansatzes erhielt ich ein farbloses kristallines Salz, das dem Massenspektrum zufolge nicht Verbindung 78 sein konnte.



Im ^1H -NMR-Spektrum (D_2O) fehlen Signale für eine $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe und ein OH-Proton. Ein bei $\delta = 8,52$ ppm liegendes Singulett (1H) ist für das 2-H-Atom des Chromons charakteristisch.

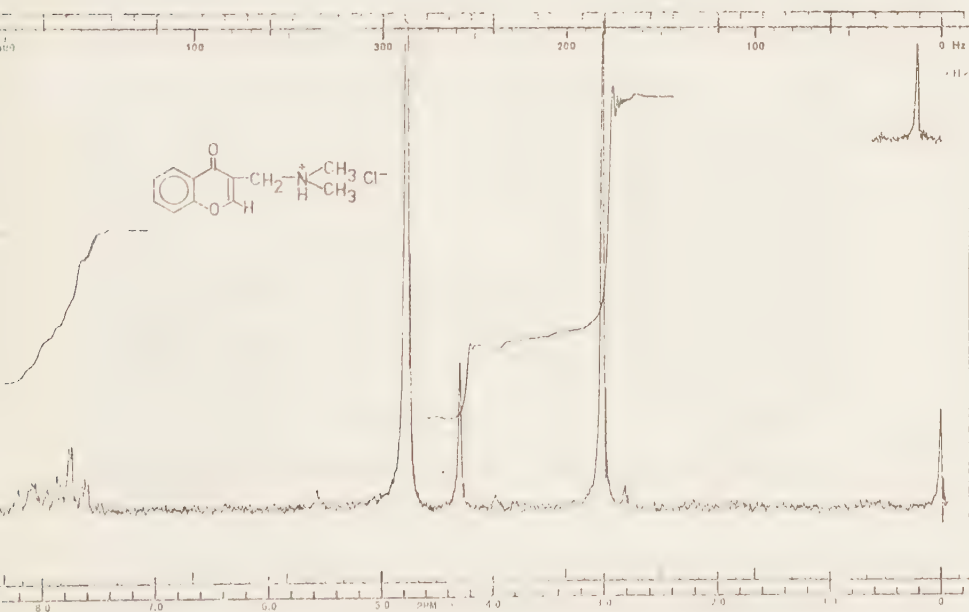
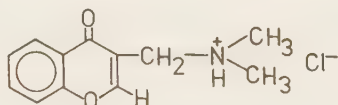


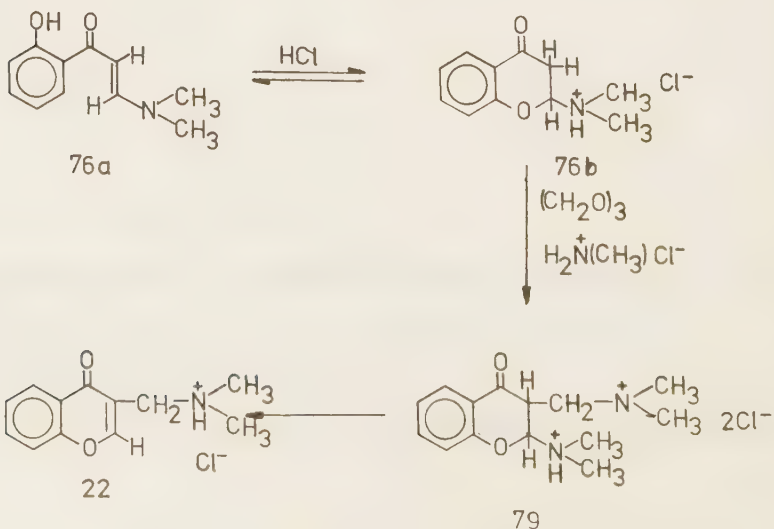
Abb. 41: ^1H -NMR-Spektrum von 22 (in D_2O)

Das IR-Spektrum zeigt eine starke Ammoniumbande zwischen 2700 und 2600 cm^{-1} . Die Vermutung, daß es sich bei dem Reaktionsprodukt um das Hydrochlorid des 3-Dimethylaminomethylchromons handelt, wurde durch Vergleich mit der aus Chromon, Formaldehyd und Dimethylamin-hydrochlorid hergestellten Verbindung bestätigt.

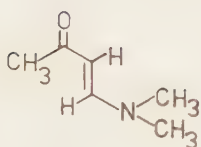


22

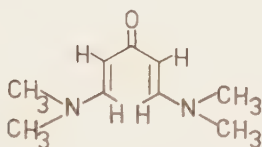
Die Bildung dieser Substanz ist verständlich, da aus Verbindung 76 durch Säureeinwirkung Chromon entsteht. Überraschend ist die hohe Ausbeute an 22 von fast 70 %, da bei der Mannich-Kondensation von Chromon unter gleichen Bedingungen 22 nur in ca. 40 prozentiger Ausbeute entsteht. Es ist somit anzunehmen, daß der Chromonring nach der Aminoalkylierung von 76b gebildet wurde.



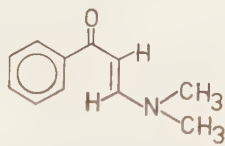
Zum Vergleich untersuchte ich die Aminoalkylierung weiterer kettenförmiger und ringförmiger Enaminoketone, und zwar:



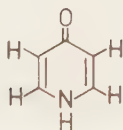
55



58

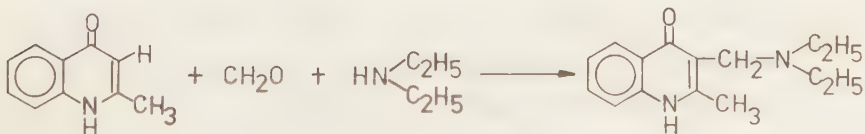


81



56

Die Reaktionen wurden in Äthanol mit Paraformaldehyd und Dimethylamin-hydrochlorid unter Zusatz von wenig Salzsäure durchgeführt. Ein aminoalkyliertes Produkt konnte in keinem Fall gefunden werden. Auch unter basischen Reaktionsbedingungen (Äthanol, Diäthylamin/Formaldehyd) gelang eine Aminoalkylierung nicht. Dies überrascht, da sich 2-Methylchinolon in Äthanol mit Diäthylamin/Formaldehyd zu einem 3-aminoalkylierten 2-Methylchinolon umsetzen läßt⁴⁸⁾.

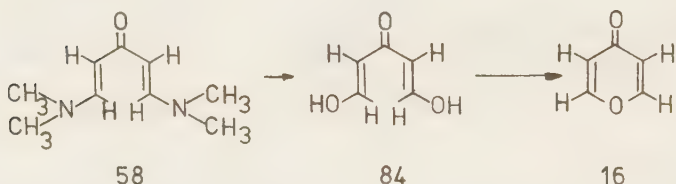


82

83

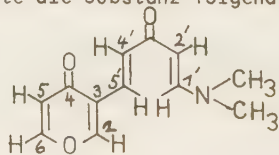
7. Reaktionen des 1,5-Bis-(dimethylamino)-1,4-pentadien-3-on 58

Ich versuchte nun durch Hydrolyse ⁴⁹⁾ von 58 die Amingruppen abzuspalten, um über 84 das sonst nur in schlechten Ausbeuten - durch Pyrolyse von Chelidonsäure ⁵⁰⁾ - entstehende 4-Pyron zu erhalten.



Es gelang nicht, nach Erhitzen der Verbindung 58 in Säuren oder Laugen eine einheitliche Verbindung zu isolieren. Nach Erwärmen von 58 in dem Zweiphasensystem Ameisensäure/Chloroform konnte 4-Pyron zwar isoliert werden, jedoch war die Ausbeute so gering, daß dieses Verfahren präparativ nicht interessant ist.

Ich erhitze nun 58 in Benzol unter Zusatz eines stark sauren, wasserhaltigen Ionenaustauschers am Wasserabscheider. Nach dem Aufarbeiten erhielt ich eine schwach gelbe, kristalline Verbindung, die dc-rein war und dem Massenspektrum zufolge ein Molekulargewicht von 219 besitzt. 4-Pyron scheidet somit als Reaktionsprodukt aus. Der C,H,N-Analyse und dem ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) nach sollte die Substanz folgende Struktur besitzen:



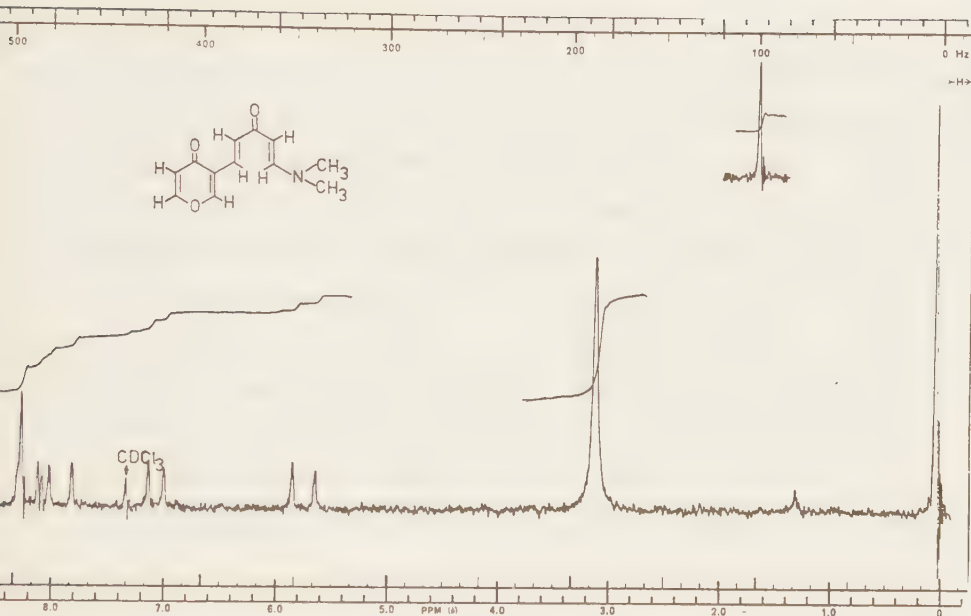


Abb. 42: ^1H -NMR-Spektrum von **85** (in CDCl_3)

Im Bereich von $\delta = 7,5 - 8,5$ ppm liegen der Integration nach 4-Protonen. Vergleicht man mit dem 4-Pyron-Spektrum und dem Spektrum von **85**, so sollten die Protonen in 6-, 5'-, 4'- und 1'-Stellung in diesem Bereich absorbieren. Dem Enaminoketon-Signal des 1'-Protons ($\delta = 7,90$ ppm, $J = 13$ Hz) entspricht ein Signal bei 5,73 ppm mit gleicher Kopplungskonstante, das demnach dem 2'-Proton zugeordnet werden kann. Das Signal des 5'-Protons liegt bei 8,17 ppm ($J = 13$ Hz), das des 4'-Protons muß ebenfalls (der Integration nach) in diesen Bereich fallen, läßt sich aber nicht eindeutig erkennen. Die olefinischen Protonen des 4-Pyrone-Ringes kann man an der kleineren Kopplungskonstante ($J = 8$ Hz) der Signale erkennen ⁵¹⁾, die bei 7,07 ppm (5-H), 8,20 ppm (6-H) und 10,00 ppm (s, 2-H) liegen.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über Reaktionen von Benzo-4-pyron sowie 4-Pyronen mit Carbanionen und Carbenium-Immoniumionen berichtet. Gegenüber Carbanionen verhielten sich dabei die 4-Pyrone wie vinyloge Ester. So reagierte Chromon mit Dimethylbarbitursäure unter Ringaufspaltung zu einem Salicyloylvinyl-barbitursäure-Derivat 3 sowie zu einem Reaktionsprodukt, das, insbesondere mit Hilfe der ^{13}C -NMR-Spektren, als Barbiturylsalicyloylvinyl-chromanon 4 erkannt wurde. In diesem Zusammenhang wurden Reaktionen von Pyronen, Pyridonen und nichtcyclischen Enaminoketonen durchgeführt und die Reaktivität dieser Substanzgruppen mit ihren ^{13}C -NMR-Spektren verglichen: 4-Pyridone waren gegenüber Carbanionen stabil, Enaminoketone reagierten unter Amin-Eliminierung.

Dabei ließen sich, ausgehend vom Aceton, über die Enaminoketone durch Umsetzung mit CH-aciden Verbindungen Oxonol- bzw. Merocyaninfarbstoffe (66 bzw. 65) darstellen, die mit den ringgeöffneten Produkten aus 4-Pyron und Carbanionen verglichen wurden.

Mit Carbenium-immoniumionen reagierten 4-Pyrone zu 3-Dialkylammonium-methyl-Derivaten, z. B. zu 48 (oder 53) bzw. zu Bis-dialkylammonium-methyl-Derivaten z. B. 47 . Die Umsetzung dieser Salze mit Carbanionen verlief dann nicht mehr unter Öffnung des 4-Pyronrings, sondern unter Austausch des Amins gegen die CH-acide Verbindung.

Diese unter milden Bedingungen ablaufenden Reaktionen führten zu pharmazeutisch interessanten, in 3-Stellung substituierten Pyron-Derivaten.

2,6-Dimethylpyron reagierte nicht unter den üblichen Mannichbedingungen, es ließ sich aber bei höherer Temperatur zu einem Bis-(methylen-tetra-hydropyridinium)-4-pyron 30 umsetzen.

Im Gegensatz dazu gelang es nicht, 4-Pyridone mit Carbenium-immoniumionen umzusetzen.

Für 4-Pyron wurde, von dem Bis-enaminoketon ausgehend, ein neuer Syntheseweg gefunden.

P r a k t i s c h e r

T e i l

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>Seite</u>
Allgemeine Angaben	99
Darstellung der Ausgangsverbindungen	100
Allgemeine Arbeitsvorschriften	101
Darstellung der beschriebenen Verbindungen	104
5-(2-Salicyloyl-1-vinyl)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo- tetrahydro-pyrimidin	<u>3</u> 104
5- 3-(2-Salicyloyl-1-vinyl)chromanonyl-2 -1,3-dimethyl- 2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin	<u>4</u> 104
5-(o-Methoxy-2-benzoyl-1-vinyl)1,3-dimethyl-2,4,6- trioxo-tetrahydro-pyrimidin	<u>9</u> 105
5-(o-Hydroxy-propiophen-1-on-yl-3)1,3-dimethyl- 2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin	<u>10</u> 106
5-(o-Methoxy-propiophen-1-on-yl-3)1,3-dimethyl- 2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin	<u>11</u> 106
5-(3-Chromonyl-methyl)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo- tetrahydro-pyrimidin	<u>13</u> 107
1-Salicyloyl-3-benzoyl-prop-1-en	<u>15</u> 107
3-(Dimethylamino-methyl)-chromon-hydrochlorid	<u>22</u> 108
5-Äthyl-(3-chromonyl-methyl)1,3-dimethyl-2,4,6- trioxo-tetrahydro-pyrimidin	<u>24a</u> 109
3-(1-Acetamido-1-äthoxycarbonyl-1-cyano-methyl)benzo-4-pyron	<u>24b</u> 110

4-Butyl(3-chromonyl-methyl)1,2-diphenyl-pyrazolidin- 3,5-dion	<u>24c</u>	1110
5-(3-Chromonyl-methyl)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo- tetrahydro-pyrimidin	<u>24d</u>	111
3-(5-Dimethyl-2-methyl-cyclohexan-1,3-dion-yl) benzo-4-pyron	<u>24e</u>	112
4-(3-Chromonyl-methyl)3-methyl-1-phenyl-pyrazol-5-on	<u>24f</u>	112
5-(Äthyl-o-hydroxy-propiophen-1-on-3-yl)1,3-dimethyl- 2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin	<u>25a</u>	113
1-Acetamido-1-cyano-3-salicyloyl-buttersäureäthylester	<u>25b</u>	114
4-(Butyl-o-hydroxy-propiophen-1-on-3-yl)1,2-diphenyl- pyrazolidin-3,5-dion	<u>25c</u>	114
4-(o-Hydroxy-propiophen-1-on-3-yl)3-methyl-1-phenyl- pyrazol-3-on	<u>25f</u>	115
5-(Bis-o-hydroxy-propiophen-1-on-3-yl)1,3-dimethyl- 2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin	<u>26d</u>	115
2-(Bis-o-hydroxy-propiophen-1-on-3-yl)5-dimethyl- cyclo-hexan-1,3-dion	<u>26e</u>	116
(Bis-o-hydroxy-propiophen-1-on-3-yl)-cyanessigsäure- äthylester	<u>26g</u>	116
2,2,8,8-Tetramethyl-4,6-methylen-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro- bispyridinium 2,3-c:5,6-c -4-pyron	<u>30</u>	117

2,2,4,6,8,8-Hexamethyl-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro- bispyridinium 2,3-c:5,6-c -4-pyron	<u>31</u>	118
Parahydroxy-benzophenon	<u>40</u>	118
1,5-Bis(dicyano-methyl)1,4-pentadien-3-on	<u>46</u>	119
3,5-Bis(dimethylamino-methyl)4-pyron-hydrochlorid	<u>47</u>	120
3,5-Bis(dimethylamino-methyl)4-pyron	<u>49</u>	121
3,5-Bis(trimethyl-ammonium-methyl)4-pyron-diiodid	<u>50</u>	121
3-Piperidino-methyl-4-pyron-hydrochlorid	<u>53</u>	122
5,5'-(4-Pyrono-3,5)-bis-(1,1',3,3'-dimethyl-2,2',4,4',6,6'- trioxo-tetrahydro-pyrimidin)	<u>54</u>	123
1-Dimethylamino-but-1-en-2-on	<u>55</u>	124
1,5-Bisdimethylamin-1,4-pentadien-3-on	<u>58</u>	124
5-(But-1-en-3-on-1-yl)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo- tetrahydro-pyrimidin	<u>59</u>	125
5-(3-Methoxy-but-2-en-1-yliden)1,3-dimethyl-2,4,6- trioxo-tetrahydro-pyrimidin	<u>60</u>	126
5-(3-Äthoxy-but-2-en-1-yliden)1,3-dimethyl-2,4,6- trioxo-tetrahydro-pyrimidin	<u>61</u>	126
5-(3-Methoxy-butyl)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo- tetrahydro-pyrimidin	<u>62</u>	127
5-(3-Dimethylamino-but-2-en-1-yliden)1,3-dimethyl- 2,4,6-Trioxo-tetrahydro-pyrimidin	<u>63</u>	128

5-(5-Dimethylamino-3-methoxy-penta-2,4-dien-1-yliden)	
1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin	<u>64</u> 128
5- 3,5-Bis(dimethylamino)-penta-2,4-dien-1-yliden	
1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin	<u>65</u> 129
5- 5-(1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin- 5-yl)3-methoxy-penta-2,4-dien-1-yliden 1,3-dimethyl- 2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin	<u>66</u> 130
1,1-Dicyano-4-hydroxy-penta-1,3-dien	<u>68</u> 131
1,1-Dicyano-4-methoxy-penta-1,3-dien	<u>70</u> 132
5-(3-Äthoxy-1-dimethylamino-penta-1,3-dien)dimethyl- immonium-fluoroborat	<u>73</u> 133
3-Äthoxy-1-dimethylamino-5-dicyanomethyliden-1,3-pentadien .	<u>74</u> 133
3-Äthoxy-1-dicyanomethyl-5-dicyanomethyliden-1,3-pentadien .	<u>75</u> 134
4-Pyron	<u>16</u> 135
3-(5-Dimethylamino-penta-1,4-dien-3-on-1-yl)-4-pyron	<u>85</u> 136
Anhang: Pharmakologie	141

Allgemeine Angaben

- Schmelzpunkte: Linström-Gerät, nicht korrigiert (in °C).
- UV-Spektren: Zeiss-Photometer PM Q II in den angegebenen Lösungsmitteln.
- IR-Spektren: Perkin-Elmer Spektralphotometer 247 soweit nicht anders angegeben in KBr-Preßlingen.
- ¹H-NMR-Spektren: Varian T 60 in den angegebenen Lösungsmitteln, Tetramethylsilan als innerer Standard. Angabe der chemischen Verschiebung in ppm nach der δ -Skala.
- PFT-¹³C-Spektren: Brucker-Spectrospin-Gerät bei 22.63 MHz. TMS als innerer Standard, Angabe der chemischen Verschiebung in ppm.
- Massenspektrum: Varian-Gerät CH 7.

Die Ausbeuteangaben beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf die einmal umkristallisierte und getrocknete Substanz. Die Elementaranalysen wurden von der analytischen Abteilung des Instituts für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München sowie von der Firma I. Beetz, Kronach, angefertigt.

Darstellung der Ausgangsverbindungen

Chromon wurde nach der Methode von Föhlisch ⁸⁾ dargestellt.

4-Pyron wurde nach der Vorschrift von Willstätter und Pummerer dargestellt ⁵²⁾.

Chelidonsäure wurde nach den Organic Synthesis Vorschriften dargestellt ⁵⁰⁾.

N,N-Dimethylbarbitursäure wurde dankenswerterweise von der Firma Knoll zur Verfügung gestellt.

β -Dimethylammoniumpropiophenon-hydrochlorid wurde nach der Vorschrift von L. W. Nobles und J. H. Burckhalter ²⁴⁾ dargestellt.

Allgemeine Arbeitsvorschriften

I. Umsetzung des β -Dimethyl-amino-o-hydroxy-propio-phenonhydrochlorids mit CH-aciden Verbindungen +)

2,3 g (0,01 mol) Salz der Mannichbase wird in einem 250 ml Dreihalskolben mit Gaseinleitung und Rückflußkühler (CaCl_2 -Trockenrohr) zusammen mit 0,01 mol der CH-aciden Verbindung in 100 abs. Toluol suspendiert. Es wird 1 g trockenes, feingepulvertes Natriumhydroxid zugegeben (oder 2 g starkbasischen Ionenaustauscher "Merck") und zum Sieden erhitzt. Durch Einleiten von Stickstoff wird entstehendes Dimethylamin entfernt. Die Reaktion wird solange in Gang gehalten, bis Dimethylamin nicht mehr nachgewiesen werden kann (10 - 14 h). Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen. Der meist ölige Rückstand wird durch Zugabe von einigen Tropfen Äthanol bei -15°C zur Kristallisation gebracht und aus den jeweils angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

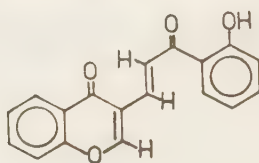
II. Umsetzung des 3-Dimethylamino-methyl-benzo-4-pyran-hydrochlorids mit CH-aciden Verbindungen

Verfahren wie oben angegeben. Anstelle des gepulverten Natriumhydroxids wird ausschließlich starkbasischer Ionenaustauscher verwendet.

+)

Alle für die Reaktionen verwendeten Lösungsmitteln und Substanzen

Darstellung des 3-(2-Salicyloyl-1-vinyl)-benzo-4-pyrons ("dimeres Chromon") in abgewandelter Form nach Schönberg und Singer ³⁾



5

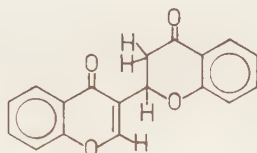
54 g (1 mol) abs. trockenes Natriummethylat wird in 800 cm³ abs. Äther unter Rühren (magnet.) suspendiert. Dann tropft man rasch eine Lösung von 14,6 g (0,1 mol) Chromon in 200 cm³ abs. Äther ein. Die Suspension färbt sich sofort gelb, später braunrot. Nach 12 h Rühren wird das Salz auf einer Glasfritte abgesaugt, in Wasser gelöst und zweimal mit 50 ml Äther ausgeschüttelt. Die wäßrige Lösung wird mit 3 N HCl angesäuert und dreimal mit 100 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die gesammelte Chloroformphasen werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeengt. Nach Umkristallisieren aus n-Propanol, gelbe Nadeln, Schmp. 174° C.

Ausbeute: 100 % (7,45 g).

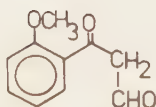
C₁₈H₁₂O₄ (292,3)

	C	H
ber.:	73,97	4,14
gef.:	73,94	4,10
M ⁺	= 292 (MS)	

Darstellung des 3-(2-Chromanonyl)-benzo-4-pyrone ³⁾



o-Formyl-o-methoxy-acetophenon



54 g (1 mol) Natriummethylat (trocken, feingepulvert) wird in 500 ml abs. Äther durch Rühren suspendiert. Dazu tropft man bei Raumtemperatur ein Gemisch aus 75 g (0,5 mol) o-Methoxyacetophenon und 29 g (0,5 mol) Ameisensäureäthylester in 100 ml abs. Äther. Unter kräftigem Rühren färbt sich die Suspension gelb. Nach 2 h wird das Salz abgesaugt und mit Äther gewaschen, in Wasser gelöst und mit dreimal 150 ml Äther ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird mit 3 N HCl angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen werden mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Bei der Vakuumdestillation (17 Torr, 124 - 126° C) geht der Aldehyd als ölige Flüssigkeit über. Ausbeute: 62,9 % (56 g).

$C_{10}H_{10}O_3$ (178,2)

	C	H
ber.:	67,40	5,56

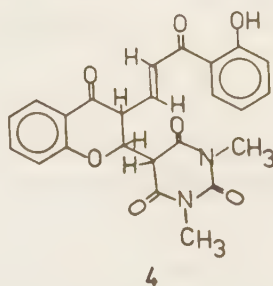
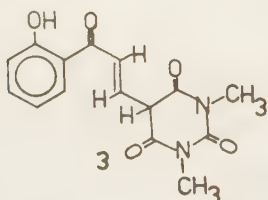
gef.:	67,36	5,61
-------	-------	------

$M^+ = 178$ (MS)

Darstellung der beschriebenen Verbindungen

5-(2-Salicyloyl-1-vinyl)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin (3)

5- 3-(2-Salicyloyl-1-vinyl)chromanonyl-2 -1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin (4)



4,83 g (0,03 mol) Chromon und 4,68 g (0,03 mol) Dimethylbarbitursäure werden in 30 ml abs. Pyridin und 35 ml abs. Methanol gelöst. Es werden 3 ml abs. Triäthylamin zugefügt. Die Lösung färbt sich unter Rühren intensiv gelb, dann unter Rückfluß orange. Nach 5 h wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Das zurückbleibende rote Öl wird mit dreimal 30 ml Äther eluiert. Der Rückstand wird mit Äthanol gelöst, mit Eis versetzt und mit 6 N-HCl angesäuert. Die orangerote Fällung wird gesammelt, mit 3 N-HCl gewaschen und in der Trockenpistole über CaCl_2 bei 60°C und 12 Torr getrocknet. Rohausbeute: 6,6 g.

Lösen von diesen 6,6 g in Äthylacetat und Auskristallisieren lassen ergibt 16,6 % (1,6 g), rote Nadeln, Schmp. 149°C . Aus der Mutterlauge gewinnt man durch Stehenlassen an der Luft und zweimaligem Umkristallisieren aus Äthylacetat 7,4 % (500 mg) 4 .

3: $C_{15}H_{14}N_2O_5$ (302,3)

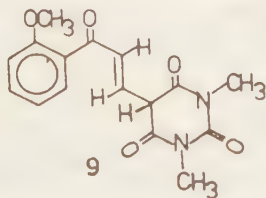
	C	H	N
ber.:	59,6	4,63	9,26
gef.:	59,45	4,72	9,63
M^+	= 302 (MS)		

UV (CH_3OH): $\lambda_{max} = 420 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,28$).

4: $C_{24}H_{20}N_2O_7$ (448,4)

	C	H	N
ber.:	64,29	4,50	6,25
gef.:	64,13	4,47	6,21
M^+	= 448 (MS)		

5-(o-Methoxy-2-benzoyl-1-vinyl)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin



5,3 g (0,03 mol) ω -Methoxyacetophenon und 4,68 g (0,03 mol) N,N-Dimethylbarbitursäure werden in 150 ml Benzol mit 2,5 g starkbasischen Ionenaustauscher am Wasserabscheider 5 h erhitzt. Nach dem Abfiltrieren des Ionenaustauschers wird abgekühlt. Die ausgefallene Substanz wird mit Äthylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 18,9 % (1,8 g), rote Nadeln, Schmp. 208 - 209° C.

$C_{16}H_{16}N_2O_5$ (316,3)

	C	H	N
ber.:	60,76	5,10	8,86

gef.:	60,71	5,14	8,86
-------	-------	------	------

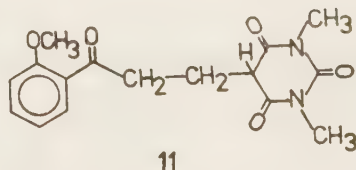
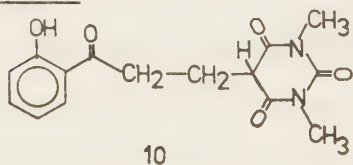
$M^+ = 316$ (MS)

UV (CH_3OH): 392 nm ($\log \epsilon = 4,39$).

Hydrierung von 3 und 9

5-(o-Hydroxy-propiophen-1-on-yl-3)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-tetrahydro-
pyrimidin

5-(o-Methoxy-propiophen-1-on-yl-3)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-tetrahydro-
pyrimidin



Es werden 604 mg (0,02 mol) 3 bzw. 632 mg (0,02 mol) 9 in 100 ml warmen, abs. Dioxan gelöst. Dazu gibt man 20 % der zu hydrierenden Verbindung an Pd/C. Unter Schütteln und Erwärmen auf 40° C wird solange hydriert, bis die Lösung farblos ist (ca. 10 h). Der Katalysator wird abfiltriert, das Dioxan abgezogen. Das zurückbleibende Öl wird mit wenig Tropfen Äthanol bei -15° C zur Kristallisation gebracht. Umkristallisieren aus Methanol, farblose Kristalle, Schmp. 104° C (10) bzw. 128° C (11).

10: $C_{15}H_{16}N_2O_5$ (304,3)

11: $C_{16}H_{18}N_2O_5$ (318,3)

	C	H	N
ber.:	59,21	5,30	9,21

gef.:	59,18	5,23	9,27
-------	-------	------	------

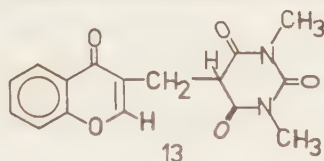
$M^+ = 304$ (MS)

	C	H	N
ber.:	60,38	5,70	8,80

gef.:	59,81	5,68	8,79
-------	-------	------	------

$M^+ = 318$ (MS)

5-(3-Chromonyl-methyl)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin



604 mg (0,002 mol) 10 werden mit 262 mg (0,002 mol + 10 %) Dimethylformamidacetal versetzt und auf 110° C unter Rühren erhitzt (CaCl₂-Trockenrohr). Nach 30 min. wird die Temperatur auf 140° C gesteigert. Nach weiteren 30 min. wird abgekühlt, mit einigen Tropfen Methanol versetzt und bei -15° C auskristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 152° C

Ausbeute: 44,5 % (280 mg)

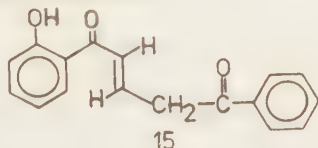
C₁₆H₁₄N₂O₅ (314,3)

	C	H	N
ber.:	61,14	4,49	8,91

gef.:	61,12	4,52	8,98
-------	-------	------	------

M⁺ = 314 (MS).

1-Salicyloyl-3-benzoyl-prop-1-en



4,38 g (0,03 mol) Chromon und 3,6 g (0,03 mol) frisch destilliertes Acetophenon werden in einem trockenen Kolben in 90 ml abs. tert.-Butanol gelöst. Dazu gibt man 6,72 g (0,06 mol + 10 %) abs. Kalium-t-butylat. Die Lösung färbt sich sofort gelbbraun. Nach 5 stündigem Erhitzen unter Rückfluß (CaCl₂-Trockenrohr) wird der tert.-Butanol i. Vak. abgezogen. Das

zurückbleibende Salz wird in Eiswasser gelöst und dreimal mit Äther extrahiert. Die wäßrige Lösung wird mit 3 N-HCl angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die gesammelten Ätherphasen werden neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wird abgezogen und das zurückbleibende braune Öl am Feinvakuum (Wasserbad 80° C) von Ätherresten befreit. Das Öl wird zur Kristallisation gebracht und aus Ligroin umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 108° C.

Ausbeute: 17 % (1,35 g)

$C_{16}H_{15}O_3$ (255,3)

	C	H
ber.:	75,28	5,92

gef.:	75,16	5,87
-------	-------	------

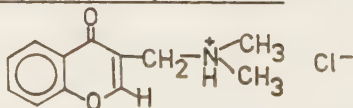
$M^+ = 255$ (MS)

UV ($CHCl_3$): 340 nm ($\log \epsilon = 3,61$), 255 nm ($\log \epsilon = 4,33$).

IR: 1680, 1650 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): 4,0 (d, 2H); 7,8 - 8,15 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); 12,47 (s, 1H).

3-(Dimethylamino-methyl)-chromon-hydrochlorid



22

3,8 g (0,02 mol) 76, 1,8 g (0,02 mol) Paraformaldehyd und 2 g (0,025 mol) Dimethylaminohydrochlorid werden in 50 ml abs. Äthanol 24 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Äthanol erhält man farblose Kristalle. Schmp. 247° C.

Ausbeute: 69 % (3,3 g).

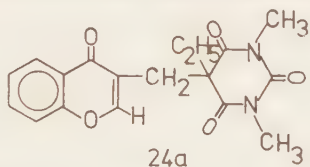
$C_{12}H_{14}NO_2Cl$ (239,7)

	C	H	N	Cl
ber.:	60,13	5,89	5,84	14,79
gef.:	60,08	5,91	5,84	14,83

$M^+ = 203$ (MS)

1H -NMR (D_2O): 3,00 (s, 6H); 4,30 (s, 2H); 7,4 - 8,2 (m, 4H); 8,52 (s, 1H).

5-Äthyl-(3-chromonyl-methyl)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin



Aus 22 nach Verfahren II.

Reaktionsdauer: 14 h.

Farblose Kristalle (CH_3OH), Schmp. 113 - 115° C.

Ausbeute: 44 % (1,5 g)

$C_{18}H_{18}N_2O_5$ (342,3)

	C	H	N
ber.:	63,15	5,30	8,18
gef.:	62,71	5,20	8,10

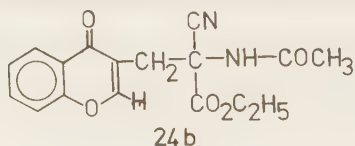
$M^+ = 324$ (MS)

IR: 1645, 1665, 1640, 1620 cm^{-1} (C=O, C=C).

Darstellbar auch durch 3 stündiges Erhitzen von 25a mit Dimethylformamid-acetal ohne Lösungsmittel auf 120° C, dann 30 min. auf 160° C. Auf das noch warme Umsetzungsprodukt wird wenig Äthanol gegeben; bei -15° C auskristallisieren lassen.

Ausbeute: 63 %.

3-(1-Acetamido-1-äthoxycarbonyl-1-cyano-methyl)benzo-4-pyron



Aus 22 nach Verfahren II.

Reaktionsdauer: 12 h.

Farblose Kristalle (Isopropanol), Schmp. 172° C.

Ausbeute: 52 %.

C₁₇H₁₆N₂O₅ (328,3)

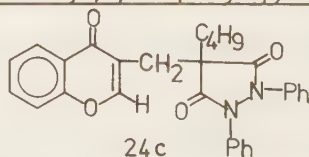
	C	H	N
ber.:	62,19	4,91	8,53
gef.:	62,09	4,87	8,49

M⁺ = 328 (MS)

IR: 1755, 1740, 1680, 1638 c.⁻¹ (C=O, C=C).

¹H-NMR (CDCl₃): 1,33 (q, 3H); 2,03 (s, 3H); 3,12 (q, 2H); 4,15 (q, 2H);
7,3 - 8,4 (m, 5H).

4-Butyl(3-chromonyl-methyl)1,2-diphenyl-pyrazolidin-3,5-dion



Aus 22 nach Verfahren II.

Reaktionsdauer: 14 h.

Farblose Kristalle (CH₃OH), Schmp. 176° C.

Ausbeute: 64 % (2,9 g).

$C_{29}H_{26}N_2O_4$ (466,5)

	C	H	N
ber.:	74,66	5,62	6,00

gef.:	74,34	5,57	6,01
-------	-------	------	------

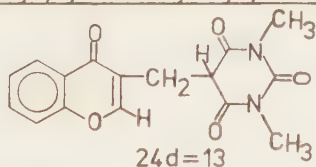
$M^+ = 466$ (MS)

IR: 1445, 1720, 1643 cm^{-1} (C=O).

Oder aus 904 mg (0,002 mol) 25c und 476 mg (0,004 mol) Dimethylformamid-acetal durch Erhitzen ohne Lösungsmittel auf 120° C (3 h), dann 30 min. auf 160° C. Auf das warme Reaktionsprodukt ein paar Tropfen Methanol geben und auskristallisieren lassen. Umkristallisieren aus Methanol.

Ausbeute: 54 % (500 mg).

5-(3-Chromonyl-methyl)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin



Aus 22 nach Verfahren II.

Reaktionsdauer: 12 h.

Farblose Kristalle (CH_3OH), Schmp. 153° C.

Ausbeute: 38 % (1,2 g).

$C_{16}H_{14}N_2O_5$ (314,3)

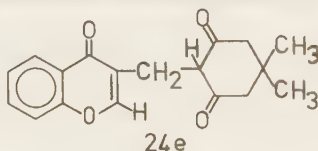
	C	H	N
ber.:	61,14	4,49	8,91

gef.:	61,11	4,52	8,99
-------	-------	------	------

$M^+ = 314$ (MS)

IR: 1700, 1665, 1645 cm^{-1} (C=O).

3-(5-Dimethyl-2-methyl-cyclohexan-1,3-dion-yl)benzo-4-pyron



872 mg (0,002 mol) 26e werden mit 714 mg (0,006 mol) Dimethylformamid-acetal und 6 ml abs. Xylol auf 120° C erhitzt. Nach 20 min. entstandenes Methanol i. Vak. abziehen. Ausgefallene Substanz vom Xylol trennen, Rückstand mit warmen Äthylacetat auslaugen. Äthylacetat auf Kieselgel Woelm (Aktivität III/30 mm nach Brockmann und Schodder) aufziehen. Trockenes Pulver auf eine Kieselgelsäule (10 cm/1,5 cm) geben. Mit Äthylacetat eluieren.

Ausbeute an reinem 24e 6,7 % (80 mg), farblose Kristalle, Schmp. 153° C.

$C_{18}H_{18}O_4$ (298,3)

	C	H
ber.:	72,47	6,08

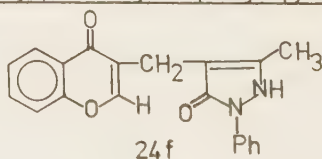
gef.:	72,43	6,05
-------	-------	------

$M^+ = 298$ (MS)

IR: 3100 - 3700 (OH), 1630 cm^{-1} (C=O).

Substanz kann nur über diesen Weg dargestellt werden.

4-(3-Chromonyl-methyl)-3-methyl-1-phenyl-pyrazol-5-on



646 mg (0,002 mol) 25f werden mit 476 mg (0,004 mol) Dimethylformamid-acetal ohne Lösungsmittel bei 120° C Badtemperatur eine Stunde gerührt. Nach dem Einengen i. Vak. wird mit einigen Tropfen Äthanol versetzt und

bei -15° C auskristallisiert (ev. nach einigen Tagen). Umkristallisieren aus Äthanol ergibt farblose Kristalle, Schmp. 186° C.

Ausbeute: 43 % (332 mg).

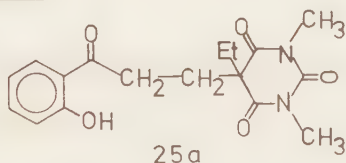
$C_{20}H_{16}N_2O_3$ (332,3)

	C	H	N
ber.:	72,28	4,85	8,43
gef.:	72,17	4,91	8,42

$M^+ = 332$ (MS)

IR: 1645 cm^{-1} .

5-(Äthyl-o-hydroxy-propiophen-1-on-3-yl)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-
tetrahydro-pyrimidin



Allgemeines Verfahren I.

Ausbeute: 75 % (2,5 g).

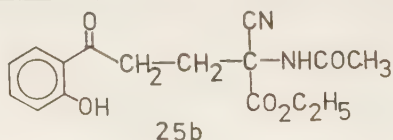
Farblose Kristalle (Äthanol), Schmp. 86° C.

$C_{17}H_{20}N_2O_5$ (332,3)

	C	H	N
ber.:	61,44	6,07	8,43
gef.:	61,46	5,80	8,51

$M^+ = 332$ (MS).

1-Acetamido-1-cyano-3-salicyloyl-buttersäureäthylester



Allgemeines Verfahren I.

Ausbeute: 73 % (2 g).

Farblose Kristalle (CH_3OH), Schmp. 167°C .

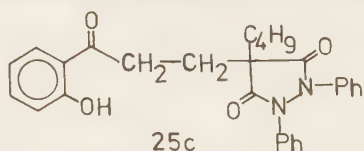
$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ (318,3)

	C	H	N
ber.:	60,37	5,70	8,80

gef.:	60,43	5,68	8,91
-------	-------	------	------

$\text{M}^+ = 318$ (MS)

4-(Butyl-o-hydroxy-propiophen-1-on-3-yl)1,2-diphenyl-pyrazolidin-3,5-dion



Allgemeines Verfahren I.

Ausbeute: 81 % (3,7 g).

Farblose Kristalle ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), Schmp. 82°C .

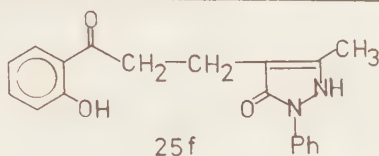
$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ (456,5)

	C	H	N
ber.:	73,66	6,18	6,14

gef.:	74,35	6,14	5,87
-------	-------	------	------

$\text{M}^+ = 456$ (MS)

4-(o-Hydroxy-propiophen-1-on-3-yl)-3-methyl-1-phenyl-pyrazol-3-on



Verfahren I.

Ausbeute: 38 % (1,23 g).

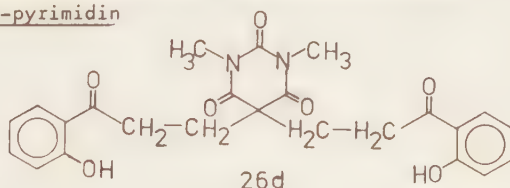
Farblose Kristalle (C₂H₅OH), Schmp. 189° C.

C₁₉H₁₉N₂O₃ (323,3)

	C	H	N
ber.:	70,57	5,92	8,66
gef.:	70,34	5,98	8,71

M⁺ = 323 (MS).

5-(Bis-o-hydroxy-propiophen-1-on-3-yl)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-
tetrahydro-pyrimidin



Verfahren I.

Ausbeute: 35 % (790 mg).

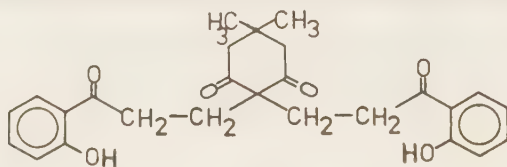
Farblose Kristalle (CH₃OH), Schmp. 130° C.

C₂₄H₂₄N₂O₇ (452,5)

	C	H	N
ber.:	63,71	5,35	6,19
gef.:	62,93	5,42	6,73

M⁺ = 452 (MS).

2-(Bis-o-hydroxy-propiophen-1-on-3-yl)-5-dimethyl-cyclohexan-1,3-dion



26e

Verfahren I (abs. Dioxan als Lösungsmittel).

Ausbeute: 41,2 % (900 mg)

Farblose Nadeln (C_2H_5OH), Schmp. $154^\circ C$.

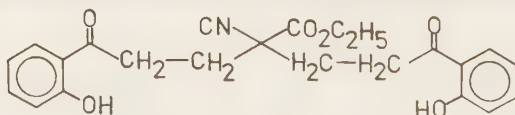
$C_{26}H_{28}O_6$ (436,5)

	C	H
ber.:	71,54	6,47

gef.:	71,36	6,41
-------	-------	------

$M^+ = 436$ (MS)

(Bis-o-hydroxy-propiophen-1-on-3-yl)-cyanessigsäureäthylester



26g

Verfahren I.

Reaktionsdauer: 24 h.

Ausbeute: 39,7 % (810 mg).

Farblose Kristalle (C_2H_5OH), Schmp. $88^\circ C$.

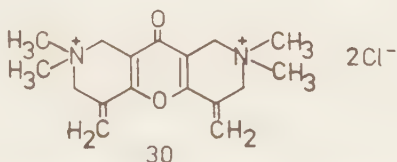
$C_{23}H_{23}NO_6$ (409,4)

	C	H	N
ber.:	67,47	5,66	3,42

gef.:	67,39	5,71	3,31
-------	-------	------	------

$M^+ = 409$ (MS)

2,2,8,8-Tetramethyl-4,6-methylen-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-bispyridinium[2,3-c:5,6-c]-4-pyron



3,72 g (0,03 mol) 2,6-Dimethylpyron werden zusammen mit 5,4 g (0,06 mol) Paraformaldehyd und 4,82 g (0,06 mol) gut getrocknetes Dimethylhydrochlorid in einem Gemisch aus Benzol/Nitrobenzol (30 + 25 ml) am Wasserabscheider erhitzt. Badtemperatur 130° C. Nach 3 h und nach 7 h werden jeweils 1,8 g (0,02 mol) Paraformaldehyd zugegeben. Wenn sich im Reaktionskolben eine chremefarbene Schmiere gebildet hat (ca. 8 h), wird das Benzol/Nitrobenzol-Gemisch abgegossen. Der Rückstand wird dreimal mit Benzol extrahiert. Danach gibt man 75 cm³ Äthanol unter kräftigem Rühren zu. Nach Stehen über Nacht saugt man den fein kristallinen Niederschlag auf einer G3-Glasfritte ab und wäscht mit Äthanol nach. Ausbeute: 14,9 % (1,6 g), farbloses Pulver, Schmp. 289° C.

C₁₇H₂₄N₂O₂Cl₂ (359,3)

ber.: 56,83 6,73 7,80 19,74

gef.: 56,66 6,63 7,74 19,66

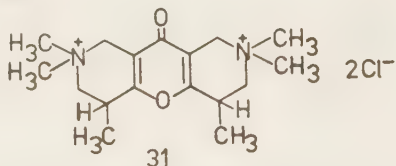
M⁺ = 258 (MS)

¹H-NMR (CF₃COOD): 3,50 (s, 12H); 4,4 - 5,0 (m, 8H); 6,25 (d, 2H);
6,76 (d, 2H)

UV (CH₃OH): 261 nm (log e = 3,88).

2,2,4,6,8,8-Hexamethyl-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-bispyridinium

[2,3-c:5,6-c]-4-pyron



720 mg (0,001 mol) 30 werden in 30 ml warmen Eisessig teilweise gelöst. Nach Zugabe von 112,5 mg Pd/C (15 %) wird bei 40° C unter Schütteln bis zur Aufnahme von 0,004 mol hydriert. Nach Filtrieren wird der Eisessig i. Vak. abgezogen, nach Umkristallisieren aus n-Propanol/Methanol (1 : 1) erhält man farblose Kristalle vom Schm. 259 - 262° C.

Ausbeute: 93 % (669 mg)

$C_{17}H_{28}N_2O_2Cl_2$ (363,3)

	C	H	N	Cl
ber.:	56,18	7,77	7,71	19,52
gef.:	56,08	7,75	7,68	19,51

$M^+ = 263$ (MS)

1H -NMR (D_2O): 1,35 (d, 6H); 3,16 (s, 6H); 3,31 (s, 6H); 3,4 - 3,9 (m, 8H)

UV (CH_3OH): 250 nm ($\log \epsilon = 4,06$).

Ringöffnung des 4-Pyrons mit Acetophenon

1,12 g (0,01 mol) abs. Kalium-t-butylat und 1,2 g (0,01 mol) frisch destilliertes Acetophenon werden in 30 ml abs. THF suspendiert. Unter Rühren wird auf -15° C abgekühlt. Dazu tropft man langsam eine Lösung von 960 mg (0,01 mol) 4-Pyron in 30 ml abs. THF. Nach anfänglicher Gelbfärbung schlägt die Farbe der Lösung nach braun um. Nach 1 h wird das

THF bei 0° C abgezogen (Ölpumpenvakuum). Der Rückstand, der noch unumgesetztes Acetophenon enthält, wird mit Eiswasser versetzt und viermal mit 30 ml Äther ausgeschüttelt. Darauf gibt man zur wäßrigen Phase 30 ml Chloroform und 3N HCl bis zur sauren Reaktion. Die Chloroformphase wird getrocknet, mit Kieselgel versetzt und zur Trockne eingengt. Das Pulver wird auf eine Kieselgelsäule (25 cm/2,5 cm) gegeben und mit 250 ml Äther:Petroläther (3 : 1) eluiert.

Ausbeute: 19,1 % (380 mg) Parahydroxybenzophenon

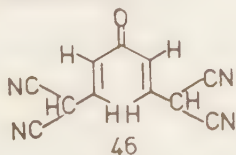
$C_{13}H_{10}O_2$ (198,2)

	C	H
ber.:	78,78	5,08

gef.:	78,74	5,03
-------	-------	------

$M^+ = 198$ (MS)

1,7-Tetracyano-hepta-2,5-dien-4-on



960 mg (0,01 mol) 4-Pyron werden zusammen mit 1,32 g (0,02 mol) Malo-dinitril (getrocknet) in abs. THF gelöst. Nach Zugabe von 1 g (0,01 mol) abs. Triäthylamin wird bei 40° C Badtemperatur 4 h gerührt. Der violetten Lösung gibt man Kieselgel Woelm zu und zieht das THF ab (Badtemperatur 40° C). Das trockene Pulver gibt man auf eine Kieselgelsäule (25 cm/2,5 cm) und eluiert mit Äthylacetat. Der violette Eluat hat dc zwei Flecken. Man wiederholt den Prozeß wie oben (Eluationsmittel nun Äthylacetat/Petroläther 1 : 1). Die ersten 50 ml Eluat (auf dc-Reinheit prüfen!) werden eingengt. Violette Kristalle, Schmp. 250° C.

Ausbeute: 0,9 % (23 mg)

$C_{11}H_6N_4O$ (210,2)

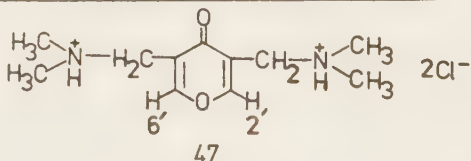
	C	H	N
ber.:	62,86	2,88	26,65

gef.:	62,75	2,73	25,97
-------	-------	------	-------

$M^+ = 210$ (MS)

UV (CH_3OH): 338 nm ($\log \epsilon = 3,74$); 522 nm ($\log \epsilon = 4,6$).

3,5-Bis(dimethylamino-methyl)4-pyron-hydrochlorid



3,84 g (0,04 mol) 4-Pyron werden in 50 ml abs. Äthanol gelöst. 3,6 g (0,04 mol) Paraformaldehyd und 3,6 g (0,04 mol) Dimethylaminhydrochlorid (trocken) werden zusammen mit zwei Tropfen HCl conc. unter Rühren hinzugefügt. Man erhitzt 5 Tage unter Rückfluß, engt ein und gibt 10 ml Äthanol zu. Nach Abkühlen wird abgenutscht und mit Äther nachgewaschen. Rohprodukt 21 % (2,2 g). Nach Umkristallisieren aus 60 ml Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. $254^{\circ}C$.

Ausbeute: 19 % (2 g)

$C_{11}H_{20}N_2O_2Cl_2$ (283,2)

	C	H	N	Cl
ber.:	46,65	7,12	9,89	25,04

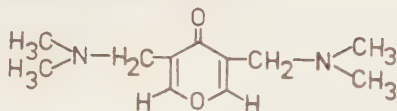
gef.:	46,58	7,08	9,83	24,14
-------	-------	------	------	-------

$M^+ = 210$ (MS)

1H -NMR (D_2O): 3,0 (s, 12H); 4,26 (s, 4H); 8,56 (s, 2H)

UV (D_2O): 245 nm ($\log \epsilon = 3,86$).

3,5-Bis(dimethyl-amino-methyl)-4-pyron



49

846 mg (0,003 mol) 47 werden in 50 ml abs. Xylol suspendiert, mit 1,5 g gepulvertem KOH versetzt und während des Erhitzens (Rückfluß) ein langsamer Stickstoffstrom durch die Lösung geleitet. Die nach etwa 1 h klare Lösung wird heiß durch eine G 3-Glasfritte gesaugt. Kolben und Fritte werden mit 20 ml heißem Xylol nachgewaschen. Die Lösung wird vollständig eingeeengt. Beim Abkühlen erstarrt das gelbliche Öl. Umkristallisieren aus Ligroin ergibt farblose Kristalle vom Schmp. 84° C. (Verfärben sich an der Luft unter Dimethylamin-Entwicklung braun).

Ausbeute: quantitativ (628 mg)

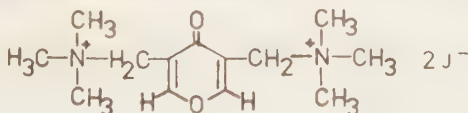
$C_{11}H_{18}N_2O_2$ (210,3)

	C	H	N
ber.:	62,83	8,63	13,32
gef.:	62,82	8,61	13,29

$M^+ = 210$ (MS)

1H -NMR (CCl_4): 2,20 (s, 12H); 3,20 (s, 4H); 7,73 (s, 2H).

3,5-Bis(trimethyl-ammonium-methyl)-4-pyron-diiodid



50

Das schwach gelbliche Öl von 49 wird in 50 ml abs. Aceton gelöst und 995 mg (0,007 mol) Methyljodid zugegeben. Nach Umschwenken fällt sofort

ein farbloser, kristalliner Niederschlag aus. Die Suspension wird abgekühlt, abgenutscht und mit viel Aceton gewaschen. Farblose Kristalle, Schmp. 272° C.

Ausbeute: quantitativ (1,48 g)

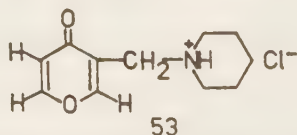
$C_{13}H_{24}N_2O_2J_2$ (494,2)

	C	H	N	J
ber.:	31,60	4,90	5,67	51,36
gef.:	31,52	4,91	5,63	52,12

$M^+ = 210$ (MS)

1H -NMR (D_2O): 3,26 (s, 9H); 4,46 (s, 4H); 8,71 (s, 2H).

3-Piperidino-methyl-4-pyron-hydrochlorid



1,92 g (0,02 mol) 4-Pyron werden zusammen mit 2,4 g (0,04 mol) Piperidinhydrochlorid (trocken) und 1,8 g (0,02 mol) Paraformaldehyd in 50 ml abs. Äthanol mit einem Tropfen HCl conc. gelöst. Es wird drei Tage unter Rückfluß gekocht und das Lösungsmittel abgezogen. Das zurückbleibende Salz wird aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 231° C.

Ausbeute: 7,7 % (430 mg)

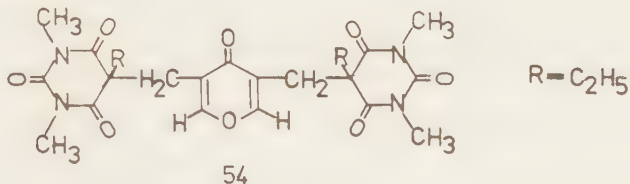
$C_{11}H_{16}NO_2Cl$ (229,7)

	C	H	N	Cl
ber.:	57,52	7,02	6,10	15,43
gef.:	57,48	7,01	6,93	15,56

$M^+ = 193$ (MS)

1H -NMR (D_2O): 1,8 (m, 6H); 3,3 (m, 4H); 4,26 (s, 2H); 6,65 (d, 6 Hz 1H); 8,25 (d, 6 Hz 1H); 8,46 (d, 1 Hz 1H).

5,5'-(4-Pyrono-3,5)-bis-(1,1',3,3'-dimethyl-2',2',4,4',6,6'-trioxo-
tetrahydro-pyrimidin)



566 mg (0,002 mol) 47 werden mit 736 mg (0,004 mol) 5-Äthyl-N,N-Dimethylbarbitursäure und 2 g basischen Ionenaustauscher (trocken) in 40 ml abs. Benzol unter Rückfluß und Einleiten von Stickstoff erhitzt. Nach 5 h wird das Benzol i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit 3 N HCl angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt (3 x 20 ml). Dann wird die wäßrige Phase dreimal mit 30 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen werden getrocknet und eingeeengt. Der ölige Rückstand wird bei -15° C gekühlt und mit 10 ml Äther versetzt. Die entstehenden Kristalle werden unter Zutropfen von Äthanol in der Wärme gelöst. Durch nochmaliges Abkühlen können nach ca. 2 Tagen farblose Kristalle isoliert werden, die aus Äthanol umkristallisiert, einen Schmp. von 209° C zeigen. Aus der Mutterlauge kann durch Einengen und Füllen mit Äther nochmal Substanz isoliert werden.

Gesamtausbeute: 1,6 % (9 mg)

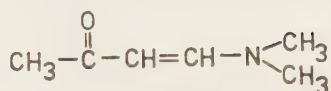
$C_{23}H_{28}N_4O_8$ (488,5)

	C	H	N
ber.:	56,55	5,78	11,47

gef.:	56,53	5,79	11,53
-------	-------	------	-------

$M^+ = 488$ (MS)

1-Dimethylamino-but-1-en-2-on



55

In Abänderung der Literaturvorschrift ⁴⁴⁾ wurde 90 cm³ abs. Aceton in 26,1 g (0,15 mol) Aminalester bei 80° C Badtemperatur unter Rühren eingetropft. Nach 15 h wurde das überschüssige Aceton abgezogen. Durch fraktionierte Destillation erhielt man 59 % (11,5 g) 55. Gelbes Öl vom Sdp. 128° C/13 Torr.

C₆H₁₁NO (113,2)

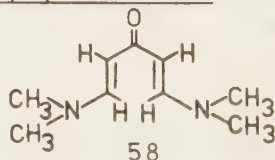
	C	H	N
ber.:	63,66	9,80	12,37

gef.:	63,64	9,82	12,29
-------	-------	------	-------

M⁺ = 113 (MS)

¹H-NMR (CDCl₃): 2,06 (s, 3H); 2,95 (s, 6H); 5,03 (d, 12 Hz 1H); 7,46 (d, 12 Hz 1H).

1,5-Bis-dimethylamin-1,4-pentadien-3-on



58

Die Kugelrohrdestillation des Rückstandes bei der Darstellung von 55 ergab wenig 58. Zur Darstellung von größeren Mengen von 58 werden in einem trockenen 100 ml Kolben zu 10,4 g (0,06 mol) Aminalester bei 110 - 120° C Badtemperatur 5,09 g (0,045 mol) Enaminoketon 55 langsam zuge-

tropft. Mit Einsetzen der Dimethylamin-Entwicklung färbt sich der Reaktionsansatz dunkelbraun. Nach 2 h wird der entstandene t-Butanol abgezogen. Nach dem Abkühlen der öligen Lösung auf Raumtemperatur wird 30 ml Äther zugefügt. Unter exothermer Reaktion fällt 58 aus. Zur Vervollständigung der Fällung wird auf -15°C abgekühlt. Nach Absaugen wird das gelbe Pulver aus Ligroin umkristallisiert.

Ausbeute: 64 % (4,8 g); gelbe Nadeln, Schmp. 110°C .

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (168,2)

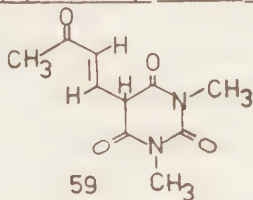
	C	H	N
ber.:	64,27	9,59	16,65

gef.:	64,25	9,60	16,59
-------	-------	------	-------

$M^+ = 168$ (MS)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,9 (s, 12H); 5,00 (d, 13Hz 2H); 7,57 (d, 13 Hz 2H).

5-(But-1-en-3-on-1-yl)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin



Zu einer Lösung von 3,12 g (0,02 mol) N,N-Dimethylbarbitursäure in 50 ml abs. Dioxan gibt man 2,26 g (0,02 mol) des Enaminoketons 55 in 10 ml abs. Dioxan. Bei $40 - 50^{\circ}\text{C}$ Badtemperatur wird Stickstoff eingeleitet. Das nach einiger Zeit ausgefallene Salz wird gesammelt. In die Lösung wird weiter Stickstoff unter Rühren eingeleitet bis die Reaktion beendet ist. Das Salz wird in H_2O gelöst und mit 3 N HCl unter kräftigem Rühren angesäuert bis eine gelbe Substanz ausfällt. Absaugen, mit H_2O waschen, trocknen.

Ausbeute: 79 % (3,5 g); gelbes Pulver, Schmp. 154° C.

$C_{10}H_{12}N_2O_4$ (224,2)

	C	H	N
ber.:	53,57	5,40	12,49

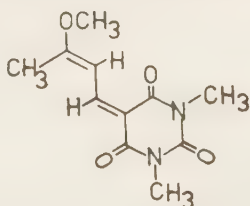
gef.:	53,51	5,38	12,52
-------	-------	------	-------

$M^+ = 224$ (MS)

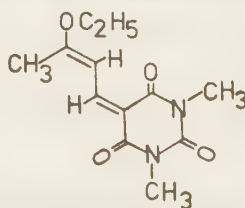
UV (CH_3Cl): 383 nm ($\log \epsilon = 4,33$).

5-(3-Methoxy-but-2-en-1-yliden)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin

5-(3-Äthoxy-but-2-en-1-yliden)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin



60



61

Erhitzen von 59 in Methanol oder Äthanol liefert in quantitativer Ausbeute

60 bzw. 61. Umkristallisieren von 60 (CH_3OH) liefert gelbe Nadeln vom

Schmp. 174° C.

$C_{11}H_{14}N_2O_4$ (238,2)

	C	H	N
ber.:	55,47	5,92	11,76

gef.:	55,56	5,99	11,61
-------	-------	------	-------

$M^+ = 238$ (MS)

1H -NMR ($CDCl_3$): 2,28 (s, 3H); 3,31 (s, 6H); 3,93 (s, 3H); 7,31 (d, 14 Hz 1H); 8,48 (d, 14 Hz 1H)

UV (CH_3OH): 368 nm ($\log \epsilon = 4,53$).

61: Gelbe Substanz (Isopropanol), Schmp. 150° C.

$C_{12}H_{16}N_2O_4$ (252,3)

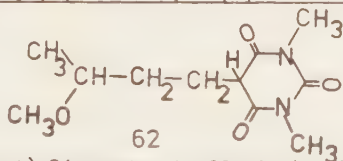
	C	H	N
ber.:	57,13	6,39	11,10

gef.:	57,19	6,41	11,12
-------	-------	------	-------

$M^+ = 252$ (MS)

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,43 (t, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,31 (s, 6H); 4,13 (q, 2H);
7,31 (d, 14 Hz 1H); 8,48 (d, 14 Hz 1H).

5-(3-Methoxy-butyl)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin



1,19 g (0,005 mol) 61 werden in 80 ml abs. Dioxan gelöst. Nach Zugabe von 120 mg Pd/C wird bis zum Verbrauch von 0,02 mol H_2 hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung eingeeengt und der Rückstand mit wenig Ligroin bei -15° C zur Kristallisation gebracht. Umkristallisieren aus Ligroin ergibt weiße Kristalle vom Schmp. 48° C.

Ausbeute: quantitativ (1,2 g)

$C_{11}H_{18}N_2O_4$ (242,3)

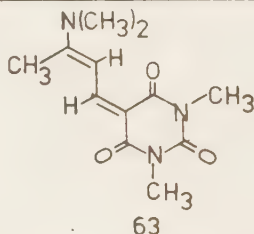
	C	H	N
ber.:	54,53	7,49	11,56

gef.:	54,51	7,40	11,58
-------	-------	------	-------

$M^+ = 242$ (MS)

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,08 (d, 1H); 1,5 (t, 2H); 2,2 (t, 2H); 3,13 (s, 3H);
3,26 (s, 6H).

5-(3-Dimethylamino-but-2-en-1-yliden)1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-
tetrahydro-pyrimidin



715 mg (0,003 mol) 60 werden in 50 ml abs. Benzol gelöst und Dimethylamin im Überschuß eingeleitet. Durch Erwärmen auf 60 - 70° C wird die Reaktion vervollständigt. Einengen und Umkristallisieren aus Äthanol ergibt gelbe Nadeln vom Schmp. 271° C.

Ausbeute: 93 % (695 mg)

$C_{12}H_{15}N_3O_3$ (249,3)

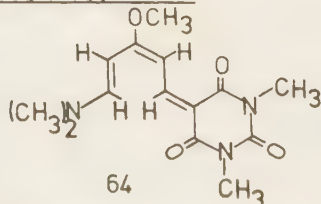
ber.: 57,82 6,06 16,86

gef.: 57,79 6,11 16,93

$M^+ = 249$ (MS)

UV ($CHCl_3$): 240 nm ($\log \epsilon = 4,09$); 420 nm ($\log \epsilon = 4,78$).

5-(5-Dimethylamino-3-methoxy-penta-2,4-dien-1-yliden)1,3-dimethyl-
2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin



7,14 g (0,03 mol) 60 werden in 20 ml abs. Xylol mit 3,39 g (0,03 mol + 10 %) Dimethylformamidacetal 2 h auf 90° C Badtemperatur erhitzt ($CaCl_2$ -Trockenrohr). Nach Beendigung der Reaktion wird das Xylol und Methanol abgezogen. Der Rückstand wird aus Methanol (Kohle) umkristallisiert.

Aus den gesammelten Mutterlaugen lassen sich nochmals 450 mg isolieren.

Gesamtausbeute: 54 % (4,8 g); rote Nadeln, Schmp. 240° C.

$C_{14}H_{19}N_3O_4$ (293,3)

ber.: 57,33 6,53 14,33

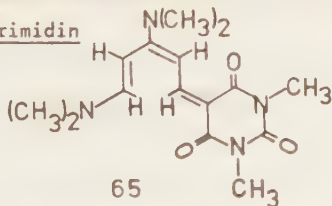
gef.: 57,36 6,49 14,41

M^+ = 293 (MS)

1H -NMR ($CDCl_3$): 3,1 (s, 6H); 3,36 (s, 6H); 4,00 (s, 3H); 5,56 (d, 12 H 1H); 7,45 (d, 14 Hz 1H); 7,5 (d, 12 Hz 1H); 8,53 (d, 14 Hz 1H)

UV ($CHCl_3$): 248 nm ($\log \epsilon = 4,17$); 325 nm ($\log \epsilon = 3,94$); 497 nm ($\log \epsilon = 5,32$).

5- 3,5-Bis(dimethylamino)-penta-2,4-dien-1-yliden 1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin



4,76 g (0,02 mol) 60 werden mit 3,82 g (0,02 mol + 10 %) Aminalester bei 90° C Badtemperatur 1,5 h gerührt. Der Reaktionsansatz wird dann 12 h bei -15° C gekühlt, der Niederschlag abgesaugt und mit etwas Wasser gewaschen. Gelbes Pulver (Isopropanol) vom Schmp. 274° C.

Ausbeute: 68,6 % (4,2 g)

$C_{15}H_{22}N_4O_3$ (306,4)

	C	H	N
ber.:	58,81	7,24	18,29

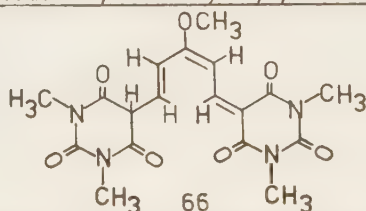
gef.:	58,89	7,32	18,22
-------	-------	------	-------

M^+ = 306 (MS)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,06 (s, 6H); 3,23 (s, 6H); 3,36 (s, 6H); 4,1 (d, 12 Hz 1H); 7,18 (d, 12 Hz 1H); 7,28 (d, 14 Hz 1H); 7,78 (d, 14 Hz 1H)

UV (CHCl_3): 241 nm ($\log \epsilon = 4,21$); 333 nm ($\log \epsilon = 3,80$); 421 nm ($\log \epsilon = 4,82$).

5- 5-(1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)3-methoxy-penta-2,4-dien-1-yliden -1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-tetrahydro-pyrimidin



293 mg (0,001 mol) 64 werden in 10 ml Chinolin (abs.) mit 156 mg (0,001 mol) N,N-Dimethylbarbitursäure auf 130° C Badtemperatur erhitzt. Nach 10 min. färbt sich der Reaktionsansatz tiefviolett. Nach 1 h wird abgekühlt, 10 ml abs. THF zugesetzt und über Nacht bei -15° C stehengelassen. Absaugen der schwarzen Kristalle (dc-rein) ergibt 66 .

Ausbeute: 17,3 % (70 mg); Schmp. 213° C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7$ (404,4)

	C	H	N
ber.:	53,54	4,98	13,85
gef.:	53,51	5,03	13,94

$M^+ = 404$ (MS)

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): 3,20 (s, 6H); 3,33 (s, 6H); 3,96 (s, 3H); 7,58 (d, 14 Hz 2H); 8,28 (d, 14 Hz 2H)

67: 5,65 g (0,05 mol) 55 wird mit 3,3 g (0,05 mol) Malodinitril in 150 ml abs. Dioxan unter Einleiten von Stickstoff erwärmt (60° C Bad-temp.). Nach 2 h färbt sich der Reaktionsansatz dunkelbraun und ein gelbes Produkt fällt aus. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Es lassen sich 2,7 g einer gelben Substanz isolieren. Die Dioxanmutterlauge wird eingeeengt. Dabei lassen sich weitere 3,7 g isolieren. Die gesammelten Produkte werden aus Wasser umkristallisiert. Gelbes Pulver, Schmp. 228° C.

Ausbeute: 71,5 % (6,4 g)

$C_9H_{13}N_3O$ (179,2)

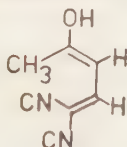
	C	H	N
ber.:	60,32	7,31	23,45

gef.:	60,28	7,29	22,97
-------	-------	------	-------

$M^+ = 179$ (MS)

1H -NMR (d_6 -DMSO): 2,20 (s, 3H); 3,30 (s, 6H); 5,27 (d, 12 Hz 1H);
6,8 (s, 1H); 7,92 (d, 12 Hz 1H).

1,1-Dicyano-4-hydroxy-penta-1,3-dien 68



1,79 g (0,01 mol) von werden mit 100 ml 3 N HCl und Aktivkohle zum Sieden erhitzt. Nach Filtrieren und Abkühlen erhält man weiße Nadeln (H_2O) vom Schmp. 305° C.

Ausbeute: 56 % (751 mg)

$C_7H_6N_2O$ (134,1)

ber.: 62,70 4,51 20,89

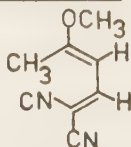
gef.: 62,73 4,54 20,68

M^+ = 134 (MS)

1H -NMR (d_6 -DMSO): 2,32 (s, 3H); 6,23 (d, 8 Hz 1H); 8,03 (d, 8 Hz 1H);
12,42 (s, 1H)

UV ($CHCl_3$): 236 nm ($\log \epsilon = 3,88$); 337 nm ($\log \epsilon = 4,03$).

1,1-Dicyano-4-methoxy-penta-1,3-dien 70



402 mg (0,003 mol) 69 werden 10 ml Methanol und 1 ml Wasser versetzt.

Man gibt unter Rühren ätherische Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung zu. Nach Einengen sublimiert man den Rückstand (13 Torr, 90 - 100° C Badtemp.). Farblose Nadeln, Schmp. 73° C.

Ausbeute: fast quantitativ (430 mg)

$C_8H_8N_2O$ (148,2)

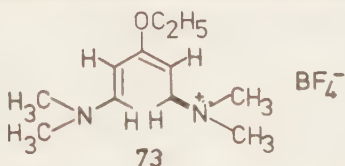
ber.: 64,85 5,44 18,91

gef.: 64,89 5,45 18,89

M^+ = 148 (MS)

1H -NMR (CCl_4): 2,47 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 6,80 (d, 8 Hz 1H); 7,73
(d, 8 Hz 1H).

5-(3-Äthoxy-1-dimethylamino-penta-1,3-dien)dimethyl-immonium-fluoroborat



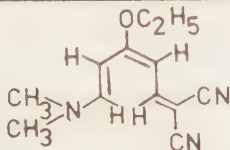
1,68 g (0,01 mol) 58 werden in 30 ml abs. Methylenchlorid gelöst, abgekühlt (4° C) und mit einer Lösung von 1,9 g (0,01 mol) Triäthylxonium-tetrafluoroborat in 50 ml abs. Methylenchlorid versetzt. Man rührt 90 min. bei 4° C, engt ein (30° C Badtemp.) und versetzt den Rückstand mit wenig Äthanol. Nach Abkühlen auf -15° C wird das Rohprodukt abgesaugt. Nach Umkristallisieren aus n-Propanol gelbe Plättchen vom Schmp. 189° C. Ausbeute: 85,1 % (2,3 g)

$C_{11}H_{21}BF_4N_2O$ (284,1)

	C	H	N
ber.:	46,51	7,45	9,86
gef.:	47,44	7,51	9,89

1H -NMR (d_6 -DMSO): 1,33 (t, 3H); 3,07 (s, 6H); 3,27 (s, 6H); 4,25 (q, 2H); 5,43 (d, 12 Hz 1H); 8,06 (d, 12 Hz 1H).

3-Äthoxy-1-dimethylamino-5-dicyanomethyliden-1,3-pentadien 74



355 mg (0,00125 mol) 73, 165 mg (0,0025 mol) Malodinitril und 135 mg (0,0025 mol) Natriummethylat werden 10 ml abs. Chinolin (oder abs. Pyridin) 1,5 h am Rückfluß erwärmt. Nach Abdestillieren des Chinolins (bzw. Pyridins) wird der Rückstand mit Wasser und 3 N HCl bis zur

sauren Reaktion versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert (dreimal). Die mit Natriumsulfat getrockneten Methylenchlorid-Fractionen werden mit Kieselgel Woelm versetzt und zur Trockne eingeeengt. Das Pulver wird auf eine Kieselgelsäule gegeben (25 cm/2 cm) und mit Chloroform eluiert. Rote Nadeln aus Äthanol, Schmp. 148° C.

Ausbeute: 15,8 % (43 mg)

$C_{12}H_{15}N_2O$ (217,3)

ber.: 66,34 6,96 19,34

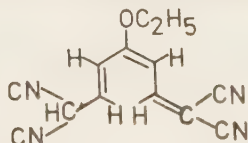
gef.: 66,30 6,99 19,28

M^+ = 217 (MS)

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,40 (t, 3H); 3,07 (s, 6H); 4,10 (q, 2H); 5,12 (d, 12 Hz 1H); 5,67 (d, 12 Hz 1H); 7,4 (d, 12 Hz 1H), 7,73 (d, 12 Hz 1H)

UV ($CHCl_3$): 214 nm ($\log \epsilon = 3,88$); 276 nm ($\log \epsilon = 4,0$); 310 nm ($\log \epsilon = 3,79$); 462 nm ($\log \epsilon = 4,75$).

3-Äthoxy-1-dicyanomethyl-5-dicyanomethyliden-1,3-pentadien 75



Nach der vollständigen Eluation von 74 wird die tiefrote Kieselgelzone der Säule entnommen und mit Aceton eluiert. Nach Abziehen des Acetons wird der Rückstand mit einigen Tropfen Äthanol versetzt und bei -15° C stehen gelassen. Violette Kristalle (Äthanol), Schmp. 273° C.

Ausbeute: 6 % (18 mg)

$C_{13}H_{10}N_4O$ (238,2)

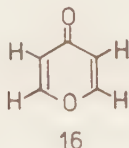
ber.: 65,54 4,23 23,52

gef.: 65,48 4,17 23,61

M^+ = 238 (MS)

UV (CH_3OH): 304 nm ($\log \epsilon = 5,20$); 333 nm ($\log \epsilon = 4,86$); 344 nm
($\log \epsilon = 4,9$); 525 nm ($\log \epsilon = 5,89$).

4-Pyron



1,68 g (0,01 mol) 58 werden mit 25 ml Chloroform und 25 ml 25 % Ameisensäure 12 h am Rückfluß erhitzt. Darauf wird i. Vak. auf etwa 10 ml eingengt, Natriumbicarbonat zugefügt bis kein CO_2 mehr entwickelt wird. Dann wird mit Methylenchlorid und Natriumsulfat versetzt. Nach Dekantieren wird das Natriumsulfat noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden vollständig eingedampft. Der Rückstand ist rohes 4-Pyron.

Ausbeute: 26 % (250 mg)

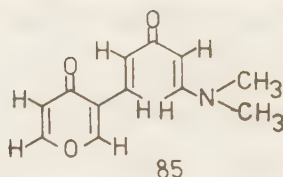
$C_5H_4O_2$ (96,1)

ber.: 62,49 4,20

gef.: 61,84 4,13

M^+ = 96 (MS)

3-(5-Dimethylamino-penta-1,4-dien-3-on-1-yl)-4-pyron



840 mg (0,005 mol) 58 werden zusammen mit 2g stark saurem wasserhaltigen Ionenaustauscher Lewasorp Ac 10 H in 50 ml abs. Benzol am Wasserabscheider erhitzt. Nach 20 h wird der Ionenaustauscher abfiltriert. Das Benzol wird abgezogen, die zurückbleibende Substanz wird mit 20 %iger Natriumcarbonatlösung und Chloroform ausgeschüttelt. Die Natriumcarbonatphase wird mit 3 N HCl angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Nach Abziehen des Chloroforms hinterbleibt ein rötliches Öl, das auf Zusatz von etwas Äther kristallisiert. Umkristallisieren aus Ligroin ergibt gelbe Kristalle, Schmp. 128° C.

$C_{12}H_{13}NO_3$ (219,2)

	C	H	N
ber.:	65,74	5,98	6,39
gef.:	65,43	6,02	6,29

$M^+ = 219$ (MS)

1H -NMR ($CDCl_3$): 3,13 (s, 6H); 5,73 (d, 13 Hz 1H); 7,07 (d, 8 Hz 1H); 7,9 (d, 13 Hz 1H); 8,17 (d, 13 Hz 1H); 8,2 (d, 8 Hz 1H); 10,00 (s, 1H).

Literaturverzeichnis

- 1) H. Fenner, Dissertation FU Berlin, 1968
- 2) W. Schikorr, Dissertation FU Berlin, 1970
- 3) A. Schönberg und E. Singer, Chem. Ber. 96, 1529 (1963)
- 4) A. E. Martin, Nature 166, 474 (1950)
- 5) R. Mecke jr. und R. Mecke sen., Chem. Ber. 89, 343 (1956)
auch: C. N. Rao, Chemical Applications of Infrared Spectroscopy,
p. 261, Academic Press, New York, London (1963)
- 6) E. Breitmeier und W. Voelter, ¹³C-NMR-Spectroscopy, p. 154 f.,
Verlag Chemie, Weinheim (1974)
- 7) A. Schönberg und A. Sina, J. Amer. Chem. Soc. 72, 3396 (1950);
F. Eiden und H. Haverland, Chem. Ber. 100, 2554 (1967)
- 8) B. Föhlich, Chem. Ber. 104, 348 (1971)
- 9) M. M. Badawi, M. B. E. Fayez, T. A. Brice und R. J. Reed,
Chem. Ind. (London) 498 (1966)
- 10) A. Costopanagiotis und H. Budzikiewicz, Monatsh. Chem. 96, 1800 (1965)
- 11) Zusammenfassung: W. Schroth und G. Fischer, Z. Chem. 8, 281 (1964)
- 12) C. Parkanyi und R. Zahradnik, Collect. Czech. Chem. Commun. 27,
1355 (1962)
- 13) H. Hellmann und G. Opitz, α -Aminoalkylierung S. 192, Verlag Chemie,
Weinheim (1960)
vgl. auch: M. Tramontini, Synthesis 12, 703 (1973)

- 14) P. F. Wiley, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4326 (1952)
- 15) B. Reichert, Arch. Pharmaz. (Weinheim) 293, 111 (1960)
- 16) F. Eiden und U. Rehse, Chem. Ber. 107, 1057 (1974)
- 17) E. C. du Feu, F. J. Mc Quillin und R. Robinson, J. Chem. Soc. A 53 (1937)
- 18) M. J. Astle und W. Gergel, J. Org. Chem. 21, 493 (1956)
- 19) vgl. auch: H. R. Snyder und E. L. Eliel, J. Amer. Chem. Soc. 70, 1857 (1948)
- 20) J. H. Looker und W. W. Hanneman, J. Org. Chem. 27, 381 (1962)
- 21) R. E. Kitson und N. E. Griffith, Anal. Chem. 24, 334 (1952)
- 22) Q. N. Porter und J. Baldas, Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, p. 168, Wiley-Interscience, New York (1971)
- 23) R. A. Locock, R. E. Moskalyk, L. G. Chatten und L. M. Lundy, J. Phar. Sciences 63, 1886 (1974)
- 24) L. W. Nobles und J. H. Burckhalter, J. Amer. pharm. Assoc. 47, 77 (1958) C. A. 52 11067 (1958)
- 25) A. Hinnen und J. Dreux, Bull. Soc. chim. France 1493 (1964)
- 26) M. Hesse, Fortschr. Chem. Forsch. 8, 608 (1967)
- 27) A. M. Duffield, H. Budzikiewicz, D. H. Williams und C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc. 87, 810 (1965)
- 28) J. N. Collie, T. Tickle, J. Chem. Soc. (London) 75, 715 (1899)
- 29) C. L. Norris, R. C. Benson, P. Beak und W. H. Flygare, J. Amer. Chem. Soc. 95, 2766 (1973)

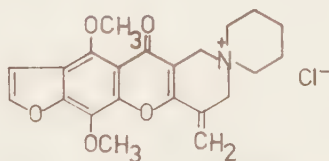
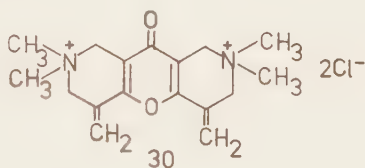
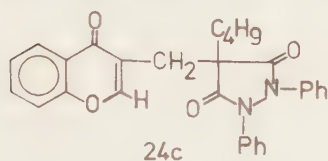
- 30) W. Borsche und I. Bonacker, Ber. Deut. Chem. Ges. 54, 2678 (1971)
und R. Willstätter und R. Pummerer, Ber. Deut. Chem. Ges. 38,
1461 (1905)
- 31) C. H. de Puy, Ted. Jones, R. Parton, J. Amer. Chem. Soc. 96,
5602 (1974)
- 32) K. Dimroth, Angew. Chem. 72, 331 (1960)
- 33) K. Hafner, Angew. Chem. 69, 393 (1957)
- 34) Claisen in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)
4. Aufl., Bd. V/3 S. 110, Thieme, Stuttgart 1962
- 35) R. E. Kitson und N. E. Griffith, Anal. Chem. 24, 334 (1952)
- 36) R. D. Hill und G. D. Meakins, J. Chem. Soc. 761 (1958)
auch 2780 (1958)
- 37) L. Kozerski und J. Dabrowski, Org. Magn. Resonance, 5, 459 (1973)
- 38) C. J. Turner und G. W. H. Cheeseman, Org. Magn. Resonance, 6,
663 (1974)
- 39) F. Näf und R. Decorzant, Helv. Chim. Acta, 57, 1309 (1974)
- 40) H. Junek, Monatsh. Chem. 95, 1474 (1964)
- 41) Zur Protonierung vgl. H. E. A. Kramer und R. Gompper, Tetrahedron
Lett. 969 (1963)
- 42) J. Goerdeler und U. Keuser, Chem. Ber. 97, 2209 (1964)
- 43) H. J. Roth und H. E. Hagen, Arch. Pharmaz. (Weinheim) 304, 331 (1971)
- 44) H. Bredereck, F. Effenberger und H. Botsch, Chem. Ber. 97, 3397 (1964)

- 45) S. Dähne, Z. Chem. 5, 441 ff (1965)
- 46) Ch. Jutz, R. Kirchlehner und H. J. Seidel, Chem. Ber. 102, 2301 (1969)
- 47) W. Bauer und U. Müller-Westerhoff, Tetrahedron Lett. 1021 (1972)
- 48) G. C. Price, W. G. Jackson, J. Amer. Chem. Soc. 68, 1282 (1946)
- 49) E. J. Stamkuis in Enamines, Synthesis, Structure and Reactions,
A. Gilbert Cook, Verlag Marcel Decker, New York (1969)
- 50) Org. Synthesis Coll. Vol. 2 p. 126
- 51) M. J. Cook, A. Katritzky und P. Linda, Aromaticity of Heterocycles
in Advances in Heterocyclic Chemistry 17, p. 320 (1974), Academic
Press, New York, London
- 52) R. A. Turner, Screening Methods in Pharmacology Band 1 und 2;
Academic Press, New York und London 1965 und 1971

A N H A N G

Pharmakologie

Von den dargestellten Substanzen wurden einige für ein pharmakologisches Screening ausgewählt. Von den Verbindungen 24c und 30 liegen inzwischen die Untersuchungsergebnisse vor. Obwohl 24c ein Butazolidin-Derivat ist und 30 dem Asthmabronchial-Mittel Azaspiriumchlorid



Azaspiriumchlorid

ähnelt, zeigen beide Substanzen kein ausgeprägtes pharmakologisches Wirkungsprofil.

Der neuropharmakologische und toxikologische Screen erfolgte nach dem Irwin-Schema. ⁵²⁾

Die Untersuchung der Substanzen an isolierten Organen (Ileum, Uterus, Vorhof und Samenblase) zeigten keine auffallenden Ergebnisse.

Die antiphlogistische Wirkung der Substanz 24c war nicht signifikant. Die Adrenalintoleranz der Maus war bei 30 um 19 %, die Latenzzeit der Strychnin Convulsion um 27 % erhöht.

Lebenslauf

Claus Herdeis	geboren am 27. 5. 1945 in München als Sohn des Prokuristen Josef Herdeis und seiner Ehe- frau Johanna, geb. Färber
Schulbildung	September 1951 bis Juli 1955 Volksschule in München September 1955 bis Juli 1965 Oberrealschule in München
Reifeprüfung	Juni 1965 in München
Praktikantenzeit	August 1965 bis September 1967 in der Albrecht- Apotheke Dr. Hans Hebel
Pharmazeutische Vorprüfung	September 1967 in München
Studium der Natur- wissenschaften	WS 1967/68 bis WS 1968/69 Universität München
Studium der Pharmazie	SS 1969 bis SS 1972 Universität München
Pharmazeutische Prüfung	Mai 1972
Promotion	seit Juni 1972 unter Anleitung von Prof. Dr. F. Eiden
Verwalter einer wissen- schaftlichen Assistenten- stelle	seit Mai 1973

